Organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado con heterociclos nitrogenados: aplicaciones en la síntesis de productos bioactivos y materiales orgánicos.

Cristina Pérez Caaveiro

Tesis Doctoral / 2017

Directores: Dr. Luis A. Sarandeses da Costa
Dr. José Pérez Sestelo
Dra. Montserrat Martínez Cebeira

Programa de Doutoramento: Química Ambiental e Fundamental

Para optar al

Grado de Doctora con Mención Internacional por la Universidade da Coruña

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

LUIS A. SARANDESES DA COSTA, Catedrático del Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña, **JOSÉ PÉREZ SESTELO** y **MONTSERRAT MARTÍNEZ CEBEIRA,** Profesores Titulares del Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña,

AUTORIZAN

La defensa de la presente Tesis Doctoral titulada "ORGANOMETÁLICOS DE INDIO(III) EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CON HETEROCICLOS NITROGENADOS: APLICACIONES EN LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS BIOACTIVOS Y MATERIALES ORGÁNICOS", que Dña. Cristina Pérez Caaveiro ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, firman la presente en A Coruña, a xx de abril de 2017.

Luis A. Sarandeses da Costa

José Pérez Sestelo

Montserrat Martínez Cebeira

A mis padres y a mi hermana.

A mi alma gemela, Javito.

A la memoria de mi abuela, que siempre estarás conmigo.

La ignorancia genera confianza más frecuentemente que el conocimiento. Son aquellos que saben poco, y no esos que saben más, quienes tan positivamente afirman que este o aquel problema nunca será resuelto por la ciencia.

Charles Darwin

Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano.

Isaac Newton

Agradecimientos

A lo largo de estos años, desde que empecé mi tesis hasta el día de hoy, son muchas la personas que he conocido y que me han ayudado a saborear cada momento de la tesis, ya fuera bueno o malo. Por eso, es en este momento de finalización, que os quiero dar mi más sincera gratitud.

En primer lugar, quiero darles las gracias a mis tres directores de tesis, al Prof. Dr. Luis Sarandeses da Costa y al Prof. Dr. José Pérez Sestelo por haberme acogido en su grupo con los brazos abiertos y por abrirme la puerta al mundo de la investigación. Y a la Prof. Dra. Montserrat Martínez Cebeira, por su total dedicación, paciencia y cariño durante esta etapa tan bonita y a la vez tan llena de dificultades.

Al personal de los Servizos de Apoio á Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña por la realización de los espectros de RMN, masas e infrarrojo.

Al Ministerio de Economía y Competitividad por la financiación de los proyectos CTQ2012-31200 y CTQ2015-68369-P.

A la Prof. Dra. Christine Dagron-Lartigau y al Prof. Dr. Roger Hiorns (IPREM, Institut des sciencies analythiques et de physico-chimie pour l´environnement et les matériaux), por su buena acogida y enseñanzas durante mis dos estancias predoctorales en Pau (Francia).

Al Prof. Dr. Enrique Guitián y a la Prof. Dra. Dolores Pérez Meirás (CiQUS, Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materias Moleculares), por haberme dejado completar los estudios químico-físicos en su laboratorio. También quisiera agradecerle a Manuel todas sus enseñanzas en voltametría cíclica, gracias por tu tiempo y paciencia.

Al Prof. Dr. Juan Teodomiro López Navarrete y a Dra. María Moreno Oliva, de la Universidad de Málaga, por haberme tratado con tanto cariño durante mi estancia en Málaga. Gracias por ayudarme a resolver mis dudas en las medidas químico-físicas.

A todos mis compañeros de grupo y de laboratorio, por todas las horas que hemos compartido en el laboratorio y por los buenos momentos que hemos vivido. Para comenzar, quiero agradecer a la gente que pasó por aquí en mis primeros años de tesis y que ya no están. A Miguel Peña por ayudarme a ver la cara buena de la química. A Rubén y a Ángeles por los buenos momentos compartidos. A Yuri y a Marcos por tantas risas y buen rollo en el laboratorio. A los que están ahora, Lorena y José María, gracias por hacer más llevadero el día a día en el laboratorio y por la buena compañía. Al Prof. Dr. Ricardo Riveiros por tantas enseñanzas de calidad en el laboratorio y por

tantos buenos momentos compartidos. A Mauro, mi joven padawan, que tiene por delante una prometedora carrera investigadora, gracias por dejarme formar parte de tus logros.

Quiero expresar mi especial cariño a Eva. Nos conocemos desde la carrera y hemos pasado la tesis juntas. Sin duda hemos compartido muchas experiencias buenas, llenas de amistad y cariño sincero, lo que ha hecho que nuestra amistad sea para toda la vida, y junto con Javito, siempre seremos *os tres de sempre*. Por muchos años más de buenas experiencias y amistad incondicional. Gracias por todo pinchiña.

A mis amigas de toda la vida: Cris, Ana, Sara, Cris y María. Porque, aunque no nos veamos tanto como quisiéramos, cada momento juntas es único y valioso. Gracias por formar parte de mi vida y por estar ahí siempre, en lo bueno y lo malo, con los brazos abiertos. A Pablo y a Paula, por compartir tantos buenos momentos: cenas, excursiones, viajes, comelladas… Y siempre riéndonos y pasándolo bien. Por muchas más experiencias inolvidables.

Mi enorme gratitud a mi Familia Fotógrafo. A Patri y a Vic, mis niñas venezolanas, no hay día que no me acuerde de todos los buenos momentos que hemos compartido juntos en Pau. Cuando piensas que a esta edad ya no se hacen amigos de calidad, conoces a dos personas que dan todo a cambio de nada y con verdadero cariño. Sois lo mejor que me llevo de la estancia. A Jérôme, mi francés favorito, gracias por las riquísimas cenas, juegos y excursiones compartidas y sobre todo por cuidar tan bien a Patri. A mis galeguiños de Pau, Nico e Inma, gracias por tanto cariño y por la buena amistad que hemos hecho. Porque Galicia une fora e dentro do País. Gracias a todos por tanto cariño.

A mi alma gemela, Javito. Es tanto lo que tengo que agradecerte, que una vida entera no bastaría. Pasamos tantas cosas juntos, que no puedo imaginarme la vida tal y como la conozco sin ti. Gracias por enseñarme a tener paciencia, a ver el lado bueno de las cosas, por mejorarme a mí misma, por apoyarme siempre y por dejarme ser tu compañera en este largo y difícil camino que es la vida. Te debo todo lo que soy. Gracias por aparecer en mi vida hace 15 años.

A mis padres y a mi hermana. A ti mama, te lo debo todo y creo que nunca podré agradecerte lo suficiente que hoy este donde este. Gracias por sentarte cada día conmigo a estudiar cuando era pequeña, todo ese esfuerzo y dedicación ha merecido la pena. A mi padre, por todo el esfuerzo que ha hecho para poder darme unos estudios. A mi hermana, que te he visto crecer, gracias por quererme tanto. Siempre serás mi mano derecha. A mis abuelos paternos, por tanto cariño, comprensión y apoyo incondicional. A mi abuela, que ya no está y tanta falta me hace, gracias por enseñarme que la vida tiene más riqueza de la que nosotros podemos llegar a ver. Aunque este momento no lo puedas disfrutar, sé que estarías orgullosa, como yo lo

estoy de parecerme tanto a ti. Gracias por todos los momentos vividos juntas, desde el primero hasta el último, me acompañaran el resto de mi vida. Y a mi abuelo, que siempre tiene una sonrisa escondida para mí. Gracias a todos, soy la persona que soy gracias a vosotros.

De todo corazón, gracias.

Índice

Abreviaturas y acrónimos

En esta Memoria se han empleado las abreviaturas más comunes en Química siguiendo las recomendaciones de la American Chemical Society.

Ad	1-adamantilo
ccf	cromatografía en capa fina
da	doblete ancho (en RMN)
dba	1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona
dd	doble doblete (en RMN)
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
Diglime	dietilenglicol dimetiléter
DSSCs	celdas solares basadas en pigmentos sensibles a la luz
dt	doble triplete (en RMN)
EM	espectrometría de masas
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
GD	grupo director
glime	1,2-dimetoxietano
GP	grupo protector
MW	microondas
OFETs	transistores orgánicos de efecto de campo
OLEDs	diodos orgánicos emisores de luz
OPVs	celdas fotovoltaicas
P.f.	punto de fusión
sa	singlete ancho (en RMN)
t.a.	temperatura ambiente
TBDMS	*t*-butildimetilsililo
TCI	transferencia de carga interna
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidilo

Resumen

En esta Tesis Doctoral se describen nuevas aplicaciones sintéticas de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con electrófilos orgánicos heteroaromáticos bajo catálisis de paladio. En primer lugar, se estudian las reacciones de acoplamiento cruzado de organoíndicos con 2,4,5-trihaloimidazoles y se describe la síntesis del compuesto bioactivo Neurodazina. A continuación, se lleva a cabo la síntesis de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas simétricas y no simétricas mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III). La última parte está dedicada a la síntesis y estudio de las propiedades ópticas y electrónicas de sistemas dador-aceptor simétricos y no simétricos basados en el anillo de pirimidina trisustituido mediante reacciones de acoplamiento cruzado con triorganoíndicos.

Nesta Tesis Doctoral descríbense novas aplicacións sintéticas da reacción de acoplamiento cruzado de organometais de indio(III) con electrófilos orgánicos heteroaromáticos baixo catálise de paladio. En primer lugar, estúdanse as reaccións de acoplamiento cruzado de organoíndicos con 2,4,5-trihaloimidazoles e descríbese a síntese do composto bioactivo Neurodazina. A continuación, lévase a cabo a síntese de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas simétricas e non simétricas mediante reaccións de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III). A derradeira parte está adicada a síntese e estudio das propiedades ópticas e electrónicas de sistemas push-pull simétricos e non simétricos baseados no anel de pirimidina trisubstituido mediante reaccións de acoplamiento cruzado con triorganoíndicos.

In this Doctoral Thesis, new synthetic applications of the cross-coupling reaction of indium(III) organometallics with hereroaromatic electrophiles catalyzed by palladium complexes are described. Firstly, the cross-coupling reactions of triorganoindium with 2,4,5-trihaloimidazoles are studied and the synthesis of the bioactive compound Neurodazine is described. Later, the synthesis of symmetrical and non-symmetrical 4,6-disubstituted 2-(4-morpholinyl)pyrimidines by sequential and multiple cross-coupling reactions with organoindiums is described. Finally, the synthesis and photophysical and electrochemical properties of a new symmetric and non-symmetric *push-pull* systems based on trisubstituted pyrimidine by palladium-catalyzed cross-coupling reactions of triorganoindium reagents are developed.

Prólogo

En esta Tesis Doctoral se describe el trabajo de investigación realizado sobre las aplicaciones sintéticas de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III), catalizadas por complejos de paladio, con electrófilos orgánicos heteroaromáticos. En primer lugar, se explican los objetivos planteados y a continuación se expone el trabajo realizado, que se divide en cuatro capítulos, uno introductorio y otros tres dedicados a los diferentes objetivos.

En el primer capítulo se describen las características de la reacción de acoplamiento cruzado, abordando el desarrollo histórico de esta reacción e incluyendo los aspectos más relevantes de su mecanismo. A continuación, se detalla la función que desempeñan cada uno de los componentes de la reacción, exponiéndose una clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado en función del organometálico empleado acompañada de ejemplos ilustrativos sobre la formación de enlaces C(sp^2)-C(sp^2) heteroarilo-heteroarilo y arilo-heteroarilo. Se hace especial hincapié en la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) donde se incluyen las aportaciones realizadas por este grupo de investigación, así como aportaciones relevantes de otros grupos.

El segundo capítulo de esta memoria está dedicado a las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio con 2,4,5-trihaloimidazoles. Se comienza con una revisión bibliográfica acerca de la importancia del anillo de imidazol en el campo biológico y de los diferentes métodos de síntesis empleados en la obtención de derivados imidazólicos. A continuación, se detallan los resultados obtenidos de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con trihaloimidazoles, además de describir la síntesis del compuesto bioactivo Neurodazina. En la parte final del capítulo se exponen las conclusiones y la parte experimental de las reacciones llevadas a cabo.

En el tercer capítulo se aborda la síntesis de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas simétricas y no simétricas, compuestos de importancia farmacológica, mediante reacciones de acoplamiento cruzado selectivas de organometálicos de indio(III) catalizadas por paladio. El capítulo comienza con una introducción sobre la importancia biológica y farmacológica de las pirimidinas y de la metodología sintética desarrollada para su obtención. Posteriormente se describen los resultados obtenidos, las conclusiones y el trabajo experimental realizado.

El capítulo siguiente recoge la síntesis mediante reacciones de acoplamiento cruzado con triorganoíndicos y el estudio de las propiedades ópticas y electrónicas de pirimidinas simétricas, con estructura D-π-A-π-D, y no simétricas, con estructura D-π-A-π-A, donde el anillo de pirimidina se encuentra en el centro de la molécula conectando dos grupos dadores (D) y un grupo dador con otro grupo aceptor adicional diferente a la pirimidina, respectivamente. De la misma forma que los capítulos anteriores, el capítulo se estructura con una introducción acerca de las principales características de los sistemas dador-aceptor y del papel que desempeña el anillo de pirimidina en este tipo de estructuras, seguida de la discusión de los resultados obtenidos de la síntesis y de las propiedades ópticas y electrónicas obtenidas. El capítulo finaliza con las conclusiones y la parte experimental.

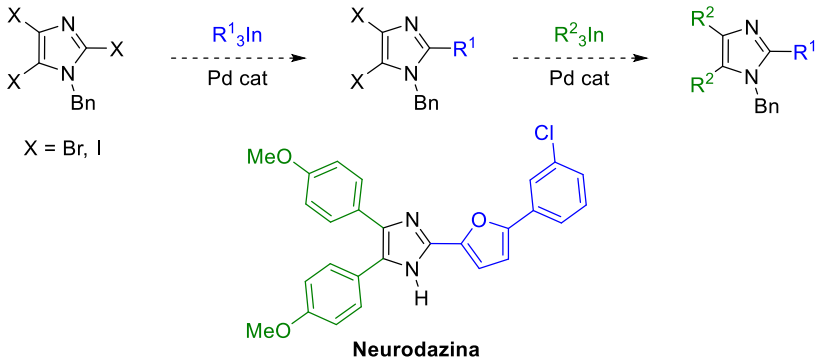
Finalmente, se detallan las conclusiones generales de la memoria acerca de las aplicaciones sintéticas de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de inido(III). La memoria también consta de una serie de apéndices donde se recogen los espectros de RMN de los compuestos preparados, medidas de UV/Visible y de emisión y de los datos de difracción de rayos X de los compuestos correspondientes. El CD-ROM adjunto recoge una versión de esta memoria en pdf.

Capítulo 1

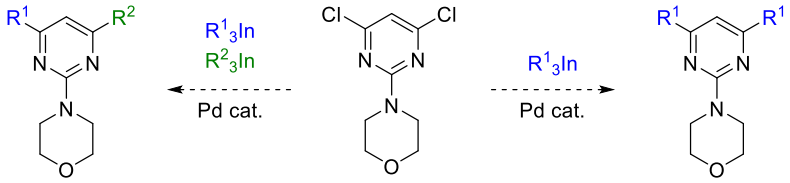
Objetivos

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es el desarrollo de nuevas aplicaciones de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con heterociclos nitrogenados catalizada por paladio y su aplicación en síntesis de compuestos con alto valor añadido. Como heterociclos nitrogenados se seleccionaron el imidazol y la pirimidina y los objetivos planteados para cada uno de ellos se muestran a continuación:

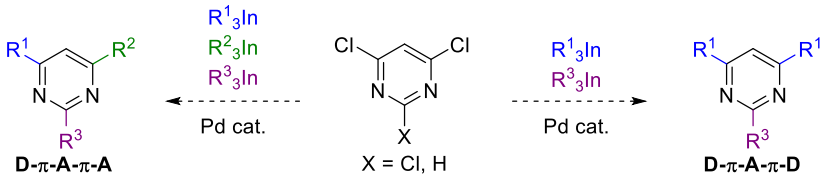
- Estudio de la reacción de acoplamiento cruzado selectivo y doble de organometálicos de indio(III) con 2,4,5-trihaloimidazoles, bajo catálisis de complejos de paladio, y aplicación a la síntesis del compuesto bioactivo Neurodazina (Capítulo 3).



- Síntesis de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas simétricas y no simétricas con interés farmacológico, mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) catalizadas por paladio (Capítulo 4).



- Síntesis y estudios ópticos y electrónicos de nuevos sistemas dador-aceptor basados en el anillo de pirimidina. Se aborda la síntesis de pirimidinas simétricas con estructura D-π-A-π-D y no simétricas D-π-A-π-A, donde la incorporación del grupo dador (D) y aceptor terminal tiene lugar a través de reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) sobre 2,4,6-tricloropirimidina.



Capítulo 2

La reacción de acoplamiento cruzado.

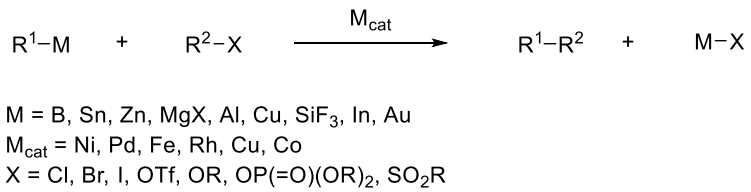
A lo largo de este capítulo se expondrá un análisis de la reacción de acoplamiento cruzado y de los componentes que participan en la misma. Dentro de este análisis, se destacará el papel de los organometálicos de indio(III) en este campo, mostrando las contribuciones de nuestro grupo de investigación.

2.1. La reacción de acoplamiento cruzado.

2.1.1. Consideraciones generales.

La reacción de acoplamiento cruzado se puede definir como una reacción de formación de un enlace carbono-carbono entre un nucleófilo y un halogenuro o pseudohalogenuro orgánico bajo catálisis de un metal de transición que cambia su estado de oxidación en el ciclo catalítico (Esquema 1).[1]

Esquema 1



Con el tiempo la definición de la reacción de acoplamiento cruzado se ha ido ampliando y en la actualidad se puede incluir dentro de dicha definición aquellas reacciones que conducen a la formación de enlaces carbono-heteroátomo (C-N, C-O, C-S, etc.). Esta metodología se ha convertido en una de las herramientas sintéticas más eficaces, versátiles e indispensables dentro del campo de la Síntesis Orgánica, encontrando aplicación en múltiples campos como química médica, agroquímica o Ciencia de Materiales.[2]

Los inicios en la reacción de acoplamiento cruzado se pueden situar a mediados del siglo XX, con el estudio de Kharasch acerca de la reacción de diferentes reactivos de Grignard con haluros orgánicos en presencia de sales de transición.[3] Posteriormente, los estudios de Yamamoto sobre la reacción de complejos de hierro y

1 (a) Negishi, E; Liu, F. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions;* Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Cap. 1, pag. 1. (b) Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233. (c) Nolan, S. P.; Navarro, O. En *Comprehensive Organometallic Chemistry III;* Hiyama, T., Ed.; Elsevier: Oxford, 2007; Vol. 11, Cap. 11.01., pag. 1.

2 (a) Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 11. (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. (c) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027. (d) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.

3 Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. En *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances,* Prentice-Hall, Inc., New York, 1954; Cap. 16, pag. 1046.

níquel con clorobenceno en procesos de polimerización, introdujeron conceptos de gran relevancia en química organometálica como la adición oxidante y la eliminación reductora.[4] Este conjunto de avances permitieron que en 1972, por una parte el grupo de investigación de Kumada y Tamao en Japón,[5] y por otra el grupo de Corriu y Masse en Francia,[6] descubrieran de manera independiente la reacción de halogenuros arílicos y alquenílicos con reactivos de Grignard en presencia de sales de níquel. En esta reacción, se presentan por primera vez las etapas de las que consta un ciclo catalítico, adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora, siendo considerada por muchos autores como el descubrimiento de la reacción de acoplamiento cruzado bajo catálisis de metales de transición.

Unos pocos años después, Murahashi introdujo los complejos de paladio como catalizadores en las reacciones de acoplamiento cruzado de halogenuros de arilo con reactivos de Grignard.[7] Este hecho sirvió como precedente para otros muchos autores, convirtiendo al Pd en un catalizador más eficiente y versátil para las reacciones de acoplamiento cruzado debido principalmente a su mayor selectividad frente a otros metales como el Ni o el Cu. Por otro lado, Negishi extendió la reacción de acoplamiento cruzado a otras especies metálicas como el Al y el Zn, capaces de participar en la etapa de transmetalación de manera eficiente.[8] Este hecho abrió camino al empleo de nuevos compuestos organometálicos (Sn, B, Li, Zr, In, Si, etc.), demostrando ser de gran utilidad como nucleófilos en la formación de enlaces carbono-carbono, convirtiendo a la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición en una herramienta sintética eficiente y versátil que permite afrontar diversos problemas sintéticos. Como reconocimiento al gran avance que supuso en la química sintética, en el año 2010 se concedió el premio Nobel de Química a los profesores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por sus contribuciones a la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.[9]

---

4 (a) Uchino, M.; Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, C63. (b) Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 5.

5 (a) Tamao, K.; Sumitaani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. (b) Tamao, K.; Kiso, Y.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem.* **1972**, *94*, 9268.

6 Corriu, R. J.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

7 (a) Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39. (b) Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 27.

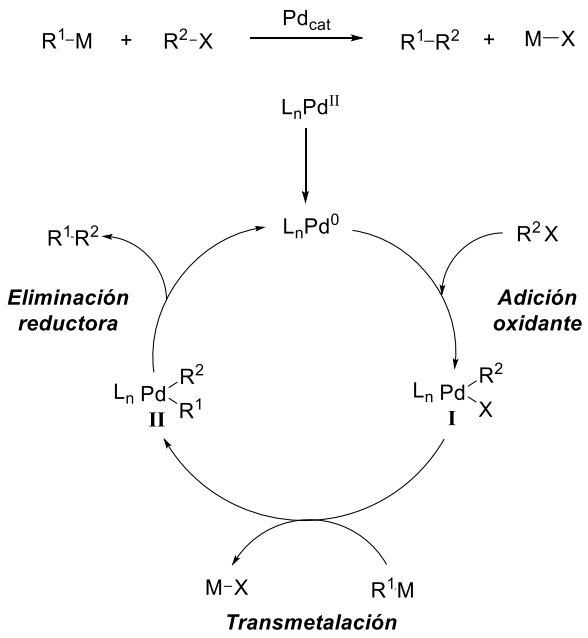
8 Aluminio: (1) Negishi, E.; Baba, S. *J. Chem. Commun.* **1976**, 596. (2) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729. Zinc: (a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (b) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683. (c) King, A. O.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358.

9 Nobelprize.org, *The Nobel Prize in Chemistry 2010*, NobelMediaAB, 2014, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/, consultado el 12 de Agosto de 2016. Para lecturas sobre el Nobel en Química 2010: (a) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49,* 9047. (b) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50,*

2.1.2. Mecanismo general.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición tienen lugar a través de un ciclo catalítico que implica tres etapas fundamentales: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora (Esquema 2).[10] La reacción esta catalizada por diferentes metales de transición como Ni, Pd, Fe o Rh, siendo los complejos de Pd los más empleados.[11]

Esquema 2



En el mecanismo general, la especie de paladio catalíticamente activa puede proceder de un complejo de Pd(0) o de un complejo de Pd(II), en cuyo caso éste debe ser reducido en el medio de reacción, proceso llevado a cabo generalmente por reacción con el reactivo organometálico o por los ligandos fosfina unidos al Pd antes de entrar en el ciclo catalítico.[12] La especie catalítica de Pd(0) reacciona con el electrófilo orgánico R^2–X en una etapa de adición oxidante para dar lugar al intermedio **I**. A continuación, tiene lugar la transmetalación del grupo orgánico desde el reactivo

6723. (c) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738. (d) Seechurn, C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

10 (a) Amatore, C.; Jutand, A. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis;* Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002, Vol. 1, Cap. III.2.9, pag. 943. (b) García-Melchor, M.; Braga, A. A.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626.

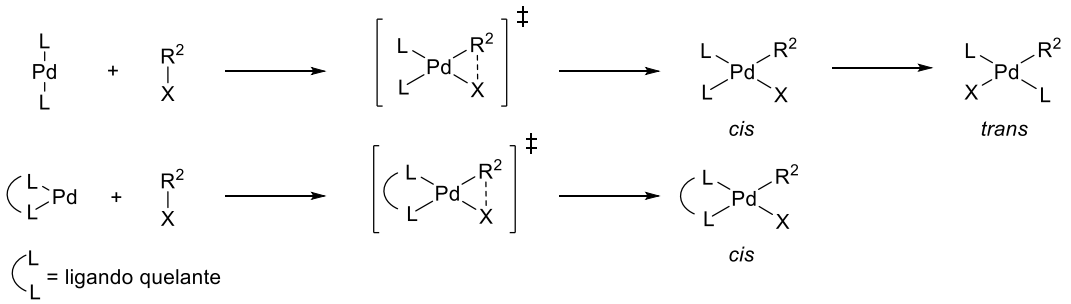
11 (a) Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis;* Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. I.2, pag. 17. (b) Li, H.; Seechurn, C. C. J.; Colacot, T. J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147. (c) Bonney, K. J.; Schoenebeck, F. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6609.

12 (a) Amatore, C.; Jutand, A.; M´Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. (b) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177. (c) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M´Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

organometálico R^1–M a la especie de paladio, conduciendo al intermedio **II**, el cual experimenta una eliminación reductora para dar lugar al producto orgánico R^1–R^2. Al mismo tiempo se regenera la especie catalítica de paladio que entra de nuevo en el ciclo catalítico (Esquema 2).[10a,13]

La primera etapa del ciclo catalítico es la *adición oxidante* del electrófilo R^2–X al catalizador PdL_2, dando lugar a la formación de dos nuevos enlaces sobre el centro metálico (Pd–R^2, Pd–X), al mismo tiempo que aumenta el estado de oxidación del Pd en dos unidades. Este proceso transcurre mediante un estado de transición de tres centros para dar un complejo plano cuadrado *cis*-[PdR^2XL_2], que puede experimentar una rápida isomerización a la forma *trans*-[PdR^2XL_2] más estable (Esquema 3).[14] La elevada densidad electrónica del Pd y el empleo de ligandos ricos en el electrones como ligandos fosfina monodentados facilita dicha isomerización *cis-trans*. Por otro lado, el empleo de ligandos bidentados con más de una posición de coordinación, como el BINAP, el dppe o el dppf, favorece la formación del isómero más estable termodinámicamente, el complejo *cis*-[PdR^2XL_2] (Esquema 3).[14,15]

Esquema 3



A menudo la etapa de adición oxidante se suele considerar como la etapa limitante de la velocidad del ciclo catalítico, ya que está muy marcada por la naturaleza del electrófilo (R^2–X).[16] En función de la naturaleza del (pseudo)haluro, la velocidad

13 (a) Echavarren, A. M.; Cárdenas, D. J. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions,* de Meijere, A., Diedrich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Cap. 1. (b) Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.

14 (a) Urata, H.; Tanaka, M.; Fuchikami, T. *Chem. Lett.* **1987**, 751. (b) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 954. (c) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. (d) Pérez-Temprano, M.H.; Gallego, A. M.; Casares, J. A.; Espinet, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 611.

15 (a) Vicente, J.; Arcas, A.; Bautista, D.; Jones, P. G. *Organometallics* **1997**, *16*, 2127. (b) Amatore, C.; Broeker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176. (c) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M.; Martínez-Ilarduya, J. M. *Chem. Commun.* **2001**, 339.

16 (a) Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151. (b) Senn, H. M.; Ziegler, T. *Organometallics*, **2004**, *23*, 2980. (c) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44,* 366.

relativa de la adición oxidante decrece en el siguiente orden: I > OTf > Br >> Cl,[17] donde la baja reactividad de los cloruros se atribuye a la elevada energía de disociación del enlace C–Cl en comparación con el enlace C–I o el C–Br. Por ejemplo, en el caso de haluros arílicos (Ph–X) las energías de disociación son: Cl = 96 kcal mol^{-1}; Br = 81 kcal mol^{-1}; I = 65 kcal mol^{-1}.[18] Sin embargo, el empleo de cloruros heteroarílicos como las cloropiridinas o las cloropirimidinas favorecen la etapa de adición oxidante, ya que la naturaleza π-deficiente del heterociclo activa el enlace C–Cl, pudiendo incluso emplear catalizadores de paladio tradicionales como el $Pd(PPh_3)_4$.[18b] Por otro lado, el empleo de fosfinas voluminosas como P(*t*-Bu)$_3$ y ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclicos ha revolucionado el alcance de las reacciones de acoplamiento cruzado, favoreciendo la adición oxidante sobre sustratos orgánicos menos reactivos como cloruros arílicos y electrófilos alquinílicos.[18b,19]

Durante la etapa de *transmetalación* los compuestos organometálicos (R^1–M) de los metales de los grupos principales (M = Mg, Zn, B, Sn, In, etc.) reaccionan con el complejo formado en la etapa de la adición oxidante (intermedio **I**, Esquema 2), y el grupo orgánico R^1 es transferido al Pd(II) por sustitución del (pseudo)haluro (X), obteniendo el intermedio **II** y el producto secundario M-X. La fuerza impulsora de la transmetalación viene determinada por la diferencia de electronegatividad entre los dos metales, donde el metal del grupo principal debe de ser más electropositivo que el Pd para que tenga lugar la transmetalación.[13b] Al igual que ocurre con la adición oxidante, la etapa de transmetalación puede llegar a determinar la velocidad de reacción, ya que depende de las propiedades estéricas y electrónicas del compuesto organometálico.[14c] Por otro lado, el mecanismo por el cual transcurre la etapa de transmetalación difiere en función del nucleófilo empleado,[10b] lo que ha llevado a un gran número de autores a estudiar dicho mecanismo para diferentes reacciones de acoplamiento cruzado como Stille,[14c,20] Suzuki,[21] Negishi[22] o Sonogashira.[23]

---

17 Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 2457.

18 (a) Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. (c) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555.

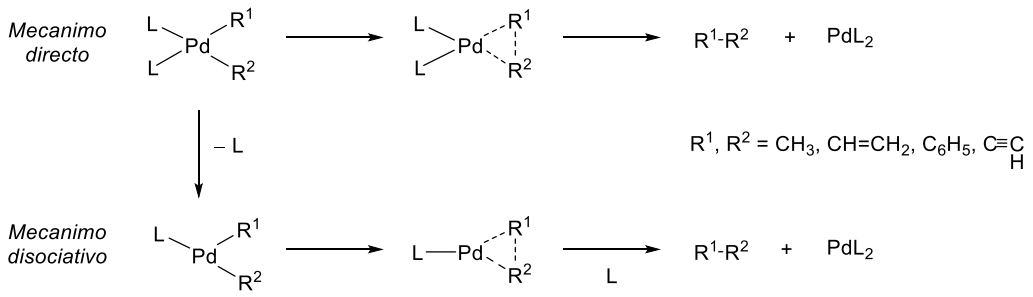
19 (a) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. (b) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3031. (c) Valente, C.; Selçuk, Ç.; Hoi, K. H.; Mallik,D.; Sayah, M.; Organ, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314.

20 (a) Louie, J.; Hartwing, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11598. (b) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978. (c) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771. (d) Álvarez, R.; Nieto Faza, O.; Silva López, C.; de Lera, A. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 35. (e) Nova, A.; Ujaque, G.; Maseras, F.; LLedós, A.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128,* 14571. (f) Pérez-Temprano, M. H.; Gallego, A. M.; Casares, J. A.; Espinet, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 611.

21 (a) Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54. (b) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298. (c) Goosen, L. J.; Koley, D.; Herman, H.; Thiel, W. *Organometallics* **2006**, *25*, 54. (d) Jover, J.; Fey, N.; Purdie, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Harvey, J. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 39. (e) Lennox, A. J.J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362.

La última etapa del ciclo catalítico es la *eliminación reductora*, la cual se puede considerar como un proceso opuesto a la adición oxidante, donde el Pd(II) es reducido al Pd(0) al mismo tiempo que los grupos carbonados R^1 y R^2 coordinados al paladio en posición *cis* se acoplan y son eliminados de la esfera de coordinación del metal, obteniéndose el producto R^1–R^2.[24] En el caso de que el complejo resultante de la etapa de transmetalación presente los ligandos carbonados R^1 y R^2 en posición *trans*, es necesario que tenga lugar una etapa previa de isomerización *cis-trans* para generar el complejo *cis*. Esta etapa es la responsable de la formación del enlace carbono-carbono y de regenerar la especie catalítica de Pd(0), la cual entra de nuevo en el ciclo catalítico y sufre una nueva adición oxidante. Para explicar la eliminación reductora de complejos plano cuadrados se postulan dos mecanismos: 1) mecanismo directo, que tiene lugar a través de un estado tetracoordinado y 2) mecanismo disociativo, el cual se produce desde un estado de transición tricoordinado (Esquema 4).[25]

Esquema 4



La velocidad con la que transcurre la etapa de eliminación reductora depende tanto de factores estéricos como electrónicos.[26] Desde el punto de vista estérico, los complejos de Pd(II) con ligandos muy voluminosos, como el ligando fosfina P(*t*-Bu)$_3$, experimentan eliminaciones reductoras más rápidas que aquellos complejos con ligandos poco voluminosos, debido a la disminución de la congestión estérica tras la formación del nuevo compuesto orgánico y la reducción del número de coordinación

22 (a) Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508. (b) Fuentes, B.; García-Melchor, M.; Lledós, a.; Maseras, F.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8596. (c) García-Melchor, M.; Fuentes, B.; Lledós, A.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13519.

23 (a) Ljungdahl, T.; Bennur, T.; Dallas, A.; Emtenäs, H.; Martenson, J. *Organometallics* **2008,** *27*, 2490. (b) García-Melchor, M.; Pacheco, M. C.; Nájera, C.; LLedós, A.; Ujaque, G. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 135. (c) Oeschger, R. J.; Ringger, D. H.; Chen, P. *Organometallics* **2015**, *34*, 3888.

24 (a) Brown, J. M.; Cooley, N. A. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1031. (b) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century;* Tsuji, J. Ed.; Wiley: UK, 2004; Cap. 1, p.14.

25 (a) Barlett, k. l.; Golberg, K. I.; Thatcher Borden, W. *Organometallics* **2001**, *20*, 2669. (b) Sajith, P. K.; Suresh, C. H. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8085.

26 Hartwing, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936.

del centro metálico.[26,27] Por otro lado, la presencia de ligandos bidentados incrementa la velocidad de la eliminación reductora al favorecer la formación de complejo de paladio *cis*.[28]

En cuanto a las propiedades electrónicas de los complejos de Pd(II), la presencia de complejos pobres en electrones favorece la eliminación reductora, mientras que complejos con ligandos carbonados (R^1 y R^2) con elevada riqueza electrónica, incrementan la velocidad de la adición oxidante frente a ligandos reactivos pobres en electrones.[26] Por otro lado, la hibridación del carbono enlazado al metal (sp, sp^2 o sp^3) también puede modular la velocidad de la eliminación reductora en reacciones de acoplamiento cruzado simétricas ($R^1 = R^2$) y no simétricas ($R^1 \neq R^2$).[29] Para ligandos carbonados simétricos *cis*-[Pd(R^1)(R^2)$(L)_2$], donde R^1 y R^2 presentan la misma hibridación, la velocidad de la eliminación reductora disminuye en el orden: vinilo-vinilo > fenilo-fenilo > etinilo-etinilo > metilo-metilo; mientras que con ligandos carbonados no simétricos *cis*-[Pd(R^1)(R^2)$(L)_2$], donde R^1 y R^2 presentan diferente hibridación, la velocidad de reacción disminuye en el orden: vinilo-fenilo > vinilo-etinilo > fenilo-etinilo > metilo-vinilo > metilo-fenilo > metilo-etinilo.[29c]

Durante el transcurso del ciclo catalítico, además de estas tres etapas principales, pueden tener lugar procesos competitivos como la β-eliminación de hidruro o el homoacoplamiento, generando productos secundarios que pueden disminuir la eficiencia de la reacción de acoplamiento cruzado. La β-eliminación de hidruro puede competir con la etapa de eliminación reductora o con la adición oxidante en reacciones donde los electrófilos son alquílicos. Dicha reacción implica la eliminación de un hidrógeno en posición β con respecto al Pd para dar lugar a un derivado alquenílico del electrófilo, el cual impide que la reacción de acoplamiento cruzado tenga lugar.[30] Por otro lado, la reacción de homoacoplamiento es un proceso muy conocido que conduce a la reducción del rendimiento en la reacción de acoplamiento cruzado. Los productos de homoacoplamiento pueden formarse por

27 (a) Roy, A. H.; Hartwing, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13944. (b) Roy, A. M.; Hartwing J. F. *Organometallics* **2004**, *23*, 1533. (c) Gioria, E.; Del Pozo, J.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13276.

28 (a) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741. (b) Zuidema, E.; Leeuwen, P. W. N. M.; Bo, C. *Organometallics* **2005**, *24*, 3703. (c) Birkhoz, M.-N.; Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099.

29 (a) Ananikov, V. P.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2839. (b) Culkin, D. A.; Hartwing, J. F. *Organometallics* **2004**, *23*, 3398. (c) Ananikov, V. P.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 715. (d) Pérez-Rodríguez, M.; Braga, A. A. C.; García-Melchor, M.; Pérez-Temprano, M. H.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; De Lera, A. R.; Álvarez, R.; Maseras, F.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3650.

30 (a) Negishi, E.; Gagner, S. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis,* Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Cap. III.2.11, pag. 597. (b) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

dimerización reductora (tipo Wurtz) del electrófilo orgánico (R^2X), generando el producto de homoacoplamiento $R^2–R^2$ correspondiente, o por dimerización oxidante del compuesto organometálico (R^1M) con el aire o el electrófilo actuando como oxidante, donde se obtiene el producto de homoacoplamiento $R^1–R^1$.[31]

2.1.3. Componentes de la reacción.

Las tres etapas que constituyen la reacción de acoplamiento cruzado se encuentran influenciadas por los distintos componentes presentes en el medio como el catalizador, el ligando o el disolvente, así como con la naturaleza de la especie nucleófila y electrófila. A continuación, se describirá la importancia de cada uno de los componentes en la reacción de acoplamiento cruzado.

a) Catalizador.

Como se ha comentado con anterioridad, los complejos de paladio son los catalizadores más empleados en las reacciones de acoplamiento cruzado, debido a su disponibilidad, estabilidad y a su excelente compatibilidad con gran parte de grupos funcionales.[11] Dentro de los catalizadores de Pd se puede distinguir entre especies de Pd(0) como $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd_2(dba)_3$ más un ligando (generalmente una fosfina)[32] y especies de Pd(II), como $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2$(dppf), que se reducen fácilmente a especies de Pd(0) con aminas, fosfinas o reactivos organometálicos.[33]

Además del centro metálico, otro componente importante del catalizador son los ligandos. Se suelen emplear ligandos aniónicos ($AcO^–$, $I^–$, $Br^–$, $Cl^–$), aunque generalmente los ligandos más empleados son las fosfinas. Dentro de los ligandos fosfina se pueden diferenciar las monodentadas, como por ejemplo la trifenilfosfina (PPh_3) o los ligandos de Buchwald (dialquilbiarilfosfinas como DavePhos, SPhos, XPhos, etc.)[34] y las bidentadas, como dppf, BINAP o DEPhos (Figura 1). Las propiedades electrónicas y estéricas de los ligandos fosfina influyen profundamente en la eficiencia de la reacción de acoplamiento cruzado, donde fosfinas fuertemente dadoras pueden incrementar la velocidad de la etapa de adición oxidante, mientras que fosfinas muy voluminosas favorecen la eliminación reductora.[26–28] Así, la posibilidad de modular la actividad del complejo metálico a través de la elección adecuada de la fosfina ha

31 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis;* Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Cap. III.2.20, pag. 973.

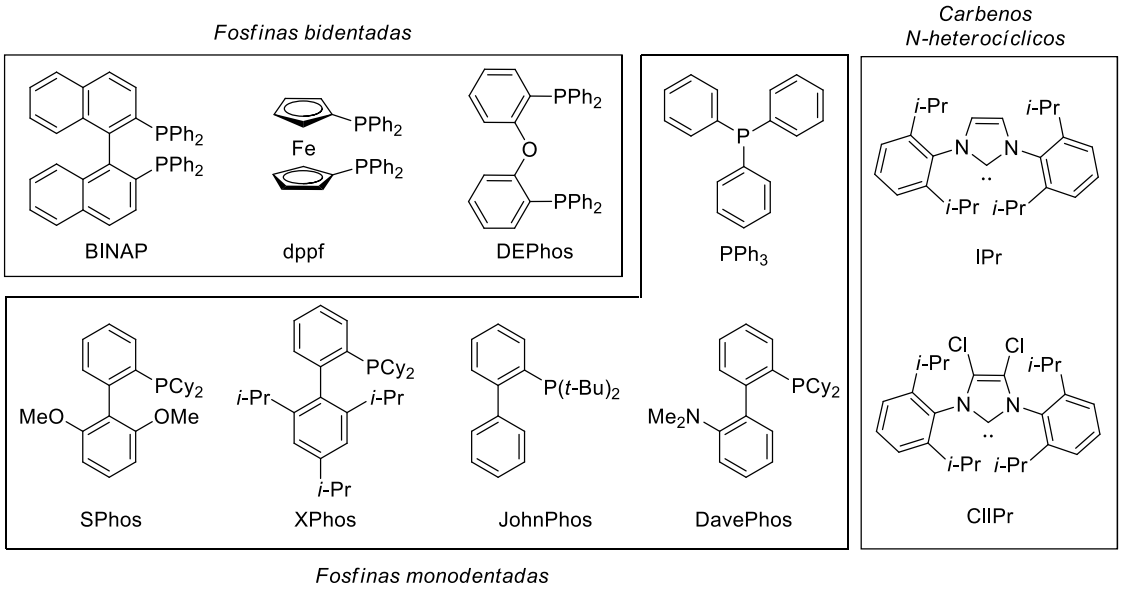
32 (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M´Barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12,* 3168. (b) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531.

33 (a) Amatore, C.; Jutand, A.; M´Barki, M.A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. (b) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M´Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

34 Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.

permitido extender la aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado a electrófilos no activados como los cloruros de arilo.[35] Por otro lado, ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico también permiten activar el complejo metálico frente electrófilos desactivados, favoreciendo las etapas de adición oxidante y eliminación reductora.[36]

***Figura 1**. Tipos de ligandos fosfina y carbenos N-heterocíclicos.*



b) Electrófilo.

Los electrófilos (R^2–X, Esquema 2) son sustratos orgánicos con buenos grupos salientes (X = haluro o pseudohaluro) que desempeñan un papel fundamental en la reacción de acoplamiento cruzado. Entre los grupos carbonados más utilizados se encuentran aquellos con carbonos sp^2 como alquenilos, arilos y heteroarilos, aunque también se suelen emplear como electrófilos compuestos con hibridación sp (alquinilos) y sp^3 (alquílicos). Esta última clase de sustratos se suelen emplear menos y bajo condiciones de reacción adecuadas, debido a que el enlace C(sp^3)–X se encuentra menos polarizado, por lo que la velocidad de la adición oxidante es más lenta y compite con la β-eliminación de hidruro.[17,37]

La reactividad del enlace R^2–X no sólo depende del grupo carbonado (R^2) sino también del grupo saliente (X). Los grupos salientes más habituales son los

35 (a) Christman, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366. (b)Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. (c) Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9758.

36 Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.

37 (a) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384. (b) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674. (c) Ariafard, A.; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, *25*, 4030. (d) Terao, J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545.

halogenuros (Cl, Br, I), aunque también se suelen emplear grupos oxigenados como sulfonatos (OTf), fosfonatos [$O_2P(OEt_2)$] o carbonatos (OCO_2Ar).[38] Cuando un electrófilo presenta más de un grupo saliente halogenado, la reacción de acoplamiento cruzado tiene lugar de manera selectiva sobre el enlace carbono-halógeno más reactivo.[39] En el caso de que los halógenos sean diferentes la reacción es quimioselectiva y el orden de reactividad es I > Br > Cl, el cual viene determinado por la energía de disociación del enlace C–X.[18] Por otro lado, cuando los halógenos son idénticos la reacción es regioselectiva y el orden de reactividad depende de la fortaleza del enlace C–X y de la interacción entre los orbitales moleculares frontera.[39c] Generalmente se considera que la selectividad en las reacciones de acoplamiento cruzado en sistemas polihalogenados está controlada por la etapa de adición oxidante, donde el Pd(0) actúa como nucleófilo y ataca preferencialmente a la posición más deficiente electrónicamente.[27a,39]

El empleo de electrófilos heterocíclicos polihalogenados en reacciones de acoplamiento cruzado permite la formación de enlaces carbono-carbono mediante el desplazamiento selectivo de un átomo de halógeno.[40] La selectividad de la reacción de acoplamiento cruzado con heterociclos polihalogenados sigue las mismas premisas que se han expuesto anteriormente. Profundizando un poco más acerca de la regioselectividad en el acoplamiento cruzado sobre heterociclos con múltiples halógenos, donde la energía de disociación del enlace C–X es muy similar, se pueden encontrar dos métodos que permiten explicar el comportamiento de la misma:

1) <u>Los desplazamientos químicos de las señales de RMN-^{1}H de los compuestos heterocíclicos no halogenados.</u>[41] El centro más deficiente en electrones es el carbono cuyo protón posee mayor desplazamiento químico, por lo que si se asume que el entorno electrónico prevalece y que la influencia de la incorporación de los grupos halógenos es modesta, se obtiene una aproximación de las posiciones más reactivas del heterociclo polihalogenado en base a los desplazamientos químicos del heterociclo no halogenado.

38 (a) Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653. (b) Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwing, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364. (c) Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Zheng, S.-F.; Guan, B.-T.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *49*, 4566. (d) Rosen, B. m.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Grag, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346.

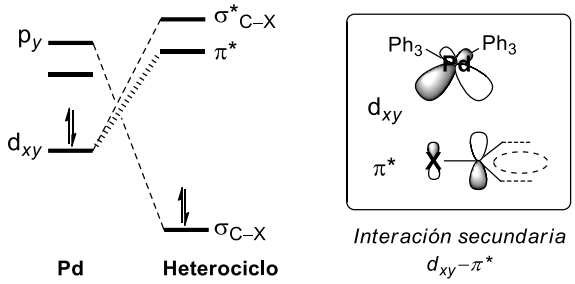
39 (a) Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Organometallics* **2007**, *26*, 758. (b) Wang, J.-R.; Manabe, K. *Synthesis* **2009**, 1405. (c) Xue, L.; Lin, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1692.

40 (a) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245. (b) Fairlamb, I. J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036. (c) Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466. (d) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1181.

41 Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 299.

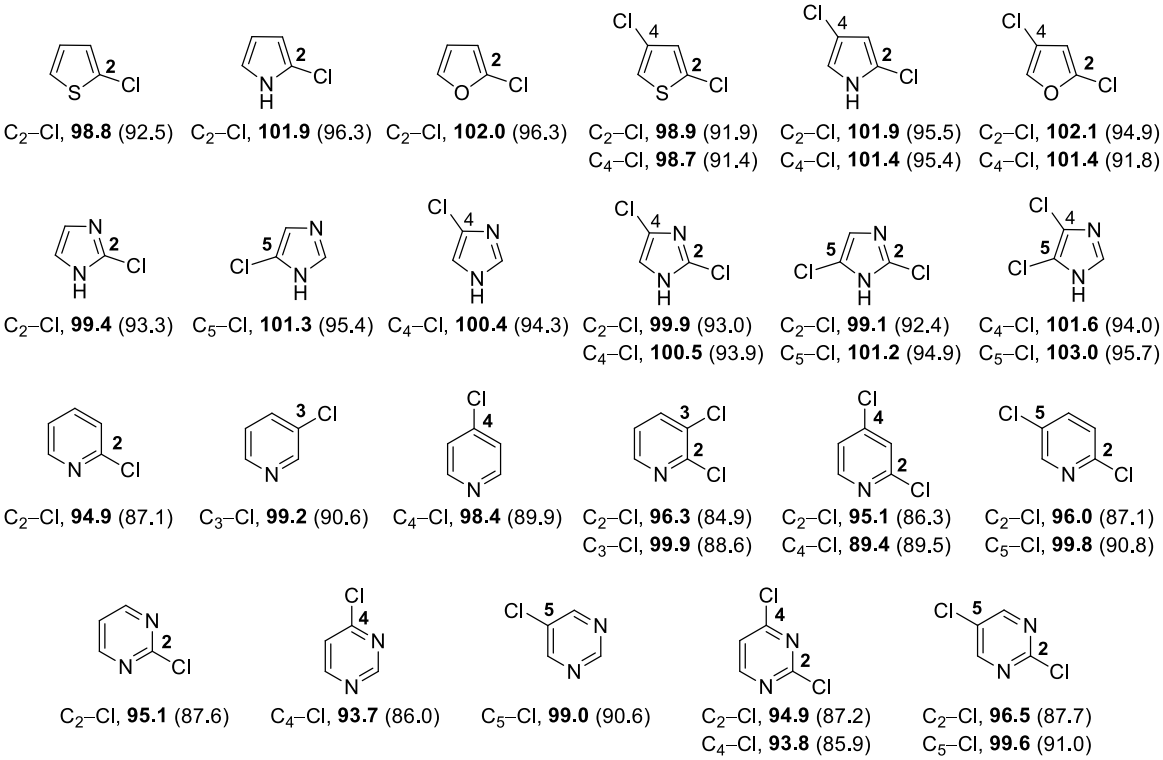
2) <u>Cálculos teóricos basados en las energías de disociación del enlace C–X en heterociclos polihalogenados.</u>[42] Cuando la energía de disociación de enlace en un heterociclo con múltiples halógenos idénticos es la misma, la regioselectividad viene determinada por la interacción entre el orbital HOMO del PdL_n y el orbital LUMO del heterociclo.[42] La riqueza electrónica del Pd(0) favorece la retrodonación desde el metal al heterociclo, por lo que la diferencia energética entre los orbitales HOMO (Pd) y LUMO (heterociclo) se hace más pequeña, favoreciendo la velocidad de la etapa de adición oxidante (Esquema 5). Por otro lado, además de las interacciones p_y–$\sigma_{C–X}$ y d_{xy}–$\sigma_{C–X}$, típicas de la adición oxidante, tiene lugar una interacción secundaria d_{xy}–π^* que depende directamente del orbital π^* LUMO, la cual es la responsable de controlar el proceso de adición oxidante cuando el heterociclo presenta múltiples halógenos idénticos (Esquema 10).[42a] Esta justificación queda patente en los estudios computacionales llevados a cabo por Houk *et al.*, donde también calcularon la energía de disociación del enlace C–X para un gran número de heterociclos mono- y polihalogenados (Figura 2).[42b]

Esquema 5



42 (a) Legault, C. Y.; Garcia, Y.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12664. (b) Garcia, Y.; Schoenebeck, F.; Legault, C. Y.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6632.

Figura 2. *Energías de disociación C-Cl (kcal/mol) de heterociclos mono- y polihalogenados empleando G3B3 (negrita) y B3LYP (entre paréntesis).*



La etapa de adición oxidante no sólo es sensible a la naturaleza del haluro, sino también a las propiedades electrónicas del heterociclo.[40] Así, en los compuestos heterociclos π-deficientes la velocidad de la adición oxidante es mayor que en los heterociclos π-excedentes.[40b] En este sentido, como ya se comentó con anterioridad, el empleo de ligandos adecuados (fosfinas monodentadas voluminosas, bidentadas o ligandos carbeno tipo *N*-heterociclo) pueden mejorar las condiciones de reacción.

c) Nucleófilo.

En lo que al nucleófilo se refiere, existe una gran variedad de compuestos organometálicos, lo cual otorga una mayor versatilidad a las reacciones de acoplamiento cruzado. La reactividad del compuesto organometálico depende del metal (MgX, Sn, B, Zn, Si, In, Au, etc.) y de la naturaleza del grupo orgánico (R^1), pudiéndose emplear grupos carbonados con hibridación sp (alquinilo), sp^2 (vinilo, arilo, heteroarilo) y sp^3 (alquilo).[39b,43]

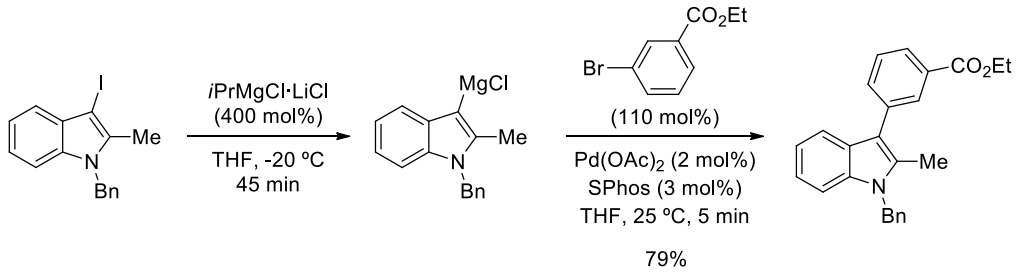
Como los resultados de la presente Memoria se enmarcan fundamentalmente en el acoplamiento arilo-heteroarilo y heteroarilo-heteroarilo, a continuación, se exponen algunos ejemplos de los nucleófilos que participan en este tipo de

43 Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.

acoplamientos. En cuanto a la reacción de acoplamiento cruzado entre heteroarilos, cabe destacar que cuando el electrófilo y el nucleófilo son heterociclos π-deficientes, la velocidad de la etapa de transmetalación disminuye considerablemente.

Un método efectivo a la hora de formar enlaces arilo-heteroarilo es la reacción de Kumada-Corriu catalizada por Pd.[44] La principal ventaja de esta reacción es la fácil preparación de los organomagnesianos, ya que pueden sintetizarse en una sola etapa desde los correspondientes halogenuros por inserción directa o por intercambio halógeno-magnesio.[45] Sin embargo, la elevada reactividad del enlace carbono-magnesio, que aunque se puede mitigar empleando temperaturas bajas, limita la compatibilidad con diversos grupos funcionales. En este sentido, se ha trabajado en el desarrollo de condiciones experimentales que mejoren la quimioselectividad. Un ejemplo de este tipo de reacción es la reacción entre un bromuro arílico y un reactivo de Grignard heteroarílico en presencia de $Pd(OAc)_2$ y Sphos, que permite obtener compuestos heterocíclicos funcionalizados en tiempos cortos de reacción y bajo condiciones de reacción suaves (Esquema 6).[45c]

Esquema 6



La reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de cinc con electrófilos orgánicos bajo catálisis de paladio se conoce como la reacción de Negishi.[46] Estos organometálicos pueden reaccionar con electrófilos heteroarílicos,

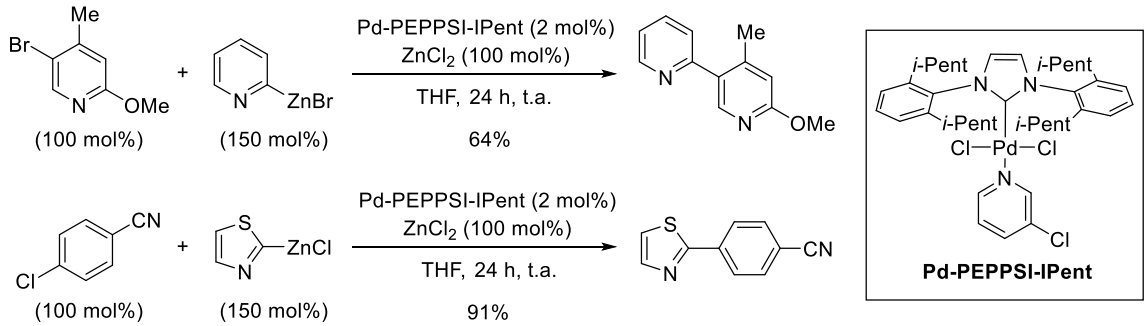
44 (a) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2006**, 583. (b) Martín, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844. (c) Manolikakes, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 205. (d) Steib, A. K.; Kuzmina, O. M.; Fernandez, S.; Malharota, S.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1961. (e) Klatt, T.; Werner, V.; Maximova, M. G.; Didier, D.; Apeloig, Y.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7830. (f) Benischke, A. D.; Ellwart, M.; Becker, M. R.; Knochel, P. *Synthesis* **2016**, *48*, 1101.

45 (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, R.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302. (b) Piller, F. M.; Metzger, A.; Schade, M. A.; Haag, B. A.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192. (c) Sämann, C.; Haag, B.; Knochel, P. **2012**, *18*, 16145.

46 (a) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340. (b) Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719. (c) Tan, Z.; Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 762. (d) Sase, S.; Jaric, M.; Metzger, A.; Malakhov, V.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7380. (e) Han, C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532. (f) Liu, Q.; Lan, Y.; Liu, J.; Li, G.; Wu, Y.-D.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201. (g) Hass, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1540.

proporcionando heterociclos altamente funcionalizados.[47] Un ejemplo es la reacción de organometálicos de cinc heteroarílicos con bromuros y cloruros arílicos y heteroarílicos en presencia del catalizador de Pd-PEPPSI-IPent, donde el ligando carbeno voluminoso PEPPSI favorece la adición oxidante sobre cloruros de arilo no activados, además de permitir la reacción en presencia de grupos funcionales reactivos (Esquema 7).[47c]

Esquema 7



La reacción de Stille es uno de los métodos más eficientes y útiles para formar enlaces carbono-carbono mediante reacciones de acoplamiento cruzado, ya que las suaves condiciones de reacción empleadas y la excelente compatibilidad de los organometálicos de estaño con los grupos funcionales hacen que dicha reacción sea altamente selectiva.[14c,48] Sin embargo, el principal inconveniente es la elevada toxicidad de los compuestos de estaño y la eliminación de residuos, lo que impide que la reacción pueda ser utilizada a gran escala, ya que el estaño se emplea en cantidades estequiométricas.[48e] Además, la reacción de Stille tampoco permite la transferencia de grupos alquilo y solo se transfiere un único grupo. La funcionalización regioselectiva de heterociclos polihalogenados mediante la reacción de Stille, permite incorporar grupos aromáticos, heteroaromáticos y vinílicos en buenos rendimientos y bajo condiciones de reacción suaves.[49] Un ejemplo de esta regioselectividad es la reacción del 2-

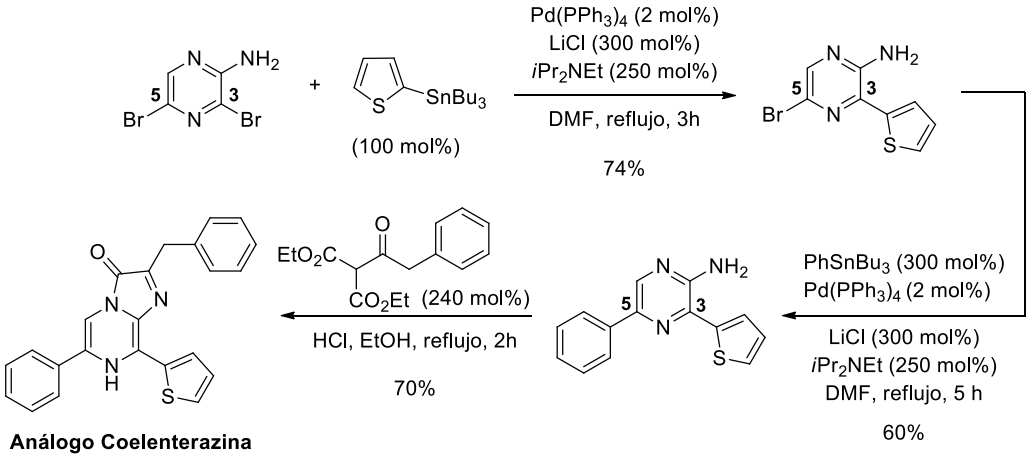
47 (a) López-Calahorra, F.; Martínez-Rubio, M.; Velasco, D.; Brillas, E.; Julià, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 285. (b) Kaae, B. H.; Krogsgaard-Larsen, P.; Johansen, T. N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1401. (c) Çalimsiz, S.; Sayah, M.; Mallik, D.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2014. (d) Shen, J.; Wong, B.; Gu, C.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4678.

48 (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. *J. Org. React.* **1997**, *50*, 1. (c) Carsten, B.; He, F.; Son, H. J.; Xu, T.; Yu, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1493. (d) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Azimian, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7. (e) Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040.

49 (a) Bach, T.; Krüger, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2045. (b) Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 803. (c) Pereira, R.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7871. (d) Wu, C.; Nakamura, H.; Murai, A.; Shimomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2997. (e) Stanetty, P.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3754. (f) Dowlut, M.; Mallik, D.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4279. (g) Verniest, G.; Wang, X.; De Kimpe, N.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 424.

tienilestannano con la 3,5-dibromopirazin-2-amina en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (Esquema 8). El grupo amino en la posición 2 permite la formación de un quelato con el centro metálico de Pd, favoreciendo que la etapa de adición oxidante se produzca selectivamente sobre la posición bromada C3 en lugar de la posición C5. Una segunda reacción con el tributilfenilestannano, bajo las mismas condiciones de reacción, proporciona la pirazina 2,3,5-trisustituida que sirve como precursor para la obtención de análogos de la Coelenteracina, con interesantes propiedades fotoluminiscentes.[49d]

Esquema 8



Otro de los métodos más empleados en la formación de enlaces $C(sp^2)$-$C(sp^2)$ es la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd entre un compuesto organometálico de boro y un halogenuro orgánico, conocida como la reacción de Suzuki-Miyaura.[17,50] Los compuestos orgánicos de boro son fáciles de preparar, pudiéndose sintetizar boranos (BR_3), ácidos borónicos ($RB(OH)_2$), ésteres borónicos ($RB(OR)_2$) y boratos (RBY_3^-), donde los grupos orgánicos unidos al boro pueden presentar hibridación sp, sp^2 y sp^3.[50c,d] La estabilidad de los ácidos y ésteres borónicos frente al aire y la humedad, su baja toxicidad, la tolerancia frente a un gran número de grupos funcionales, la elevada quimioselectividad y regioselectividad o las condiciones suaves de reacción son algunas de las ventajas que presentan los compuestos organoborónicos frente a otros compuestos organometálicos. Sin embargo, la baja nucleofilia de los reactivos de boro requiere el empleo de una base que permita generar una especie organometálica de boro más reactiva.[51] Las bases más

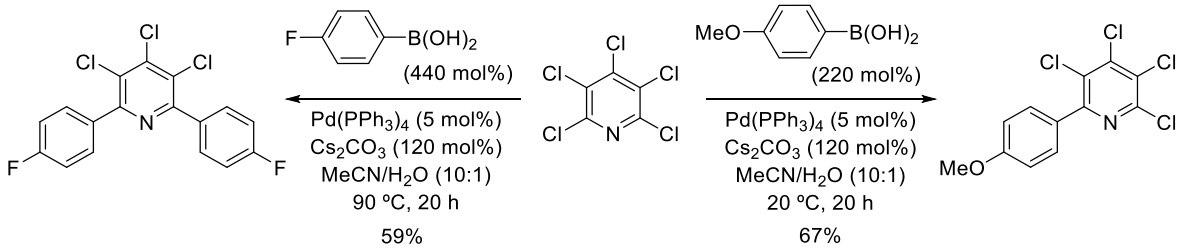
50 (a) Suzuki, A. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Diedrich, F.; Stang, J. P., Eds.; VCH: Weiheim, 1998; Cap. 2, pag. 49. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. (d) Chow, W. K.; Yuen, O. Y.; Choy, P. Y.; So, C. M.; Lau, C.P.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. *RSC Advances* **2013**, *3*, 12518. (e) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270.

51 (a) Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461. (b) Braga, A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298.

comúnmente utilizadas son Na_2CO_3, Cs_2CO_3, K_2CO_3, KF o NaOH en el caso de sustratos poco impedidos estéricamente, y $Ba(OH)_2$ o K_3PO_4 si el sustrato es voluminoso.[51c]

La reacción de Suzuki con heterociclos que presentan múltiples halógenos idénticos, transcurre con muy buena regioselectividad en un gran número de heterociclos con N, S y O como heteroátomos, permitiendo incorporar selectivamente un amplio número de grupos C(sp^2) (arilo, heteroarilo y alquenilo) y C(sp^3) (alquílico).[40,52] Un buen ejemplo de dicha regioselectividad es el estudio realizado por Langer *et al.*, donde la reacción de diferentes ácidos borónicos aromáticos con 2,3,4,5,6-pentacloropiridina en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ y Cs_2CO_3, permitió incorporar selectivamente el grupo arilo correspondiente en la posición más reactiva (C2) del anillo de piridina (Esquema 9).[53] El empleo de un exceso de ácido borónico (440 mol%) y las mismas condiciones de reacción, permitió obtener 3,4,5-tricloropirimidinas 2,6-disustituidas simétricas.

Esquema 9



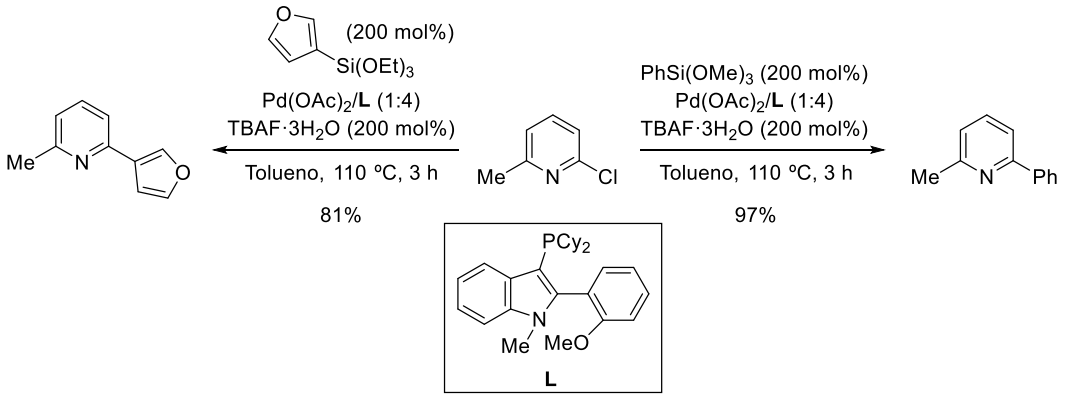
Los compuestos orgánicos de silicio también participan en la reacción de acoplamiento cruzado arilo-heteroarilo y heteroarilo-heteroarilo.[54] Recientemente, se ha descrito la funcionalización de 2-cloropirimidas mediante el empleo de organosilanos arílicos y heteroarílicos en presencia de $Pd(OAc)_2$, un ligando fosfina monodentado (**L**) y TBAF como base de Lewis, obteniendo una amplia variedad de piridinas funcionalizadas en C2 en buenos rendimientos (Esquema 10).[54c]

52 (a) Tùng, D. T.; Tuan, D. T.; Rasool, N.; Villinger, A.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1595. (b) Thakur, A.; Zhang, K.; Louie, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 203. (c) Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6248. (d) Dai, X.; Chen, Y.; Garrell, S.; Liu, H.; Zhang, L.-K.; Palani, A.; Hughes, G.; Nargund, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7758. (e) Düfert, M. A.; Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12877. (g) Champiré, A.; Vala, C.; Laabid, A.; Benharref, A.; Marchivie, M.; Plé, K.; Routier, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12506.

53 Ehlers, P.; Reimann, S.; Erfle, S.; Villinger, A.; Langer, P. *Synlett* **2010**, 1528.

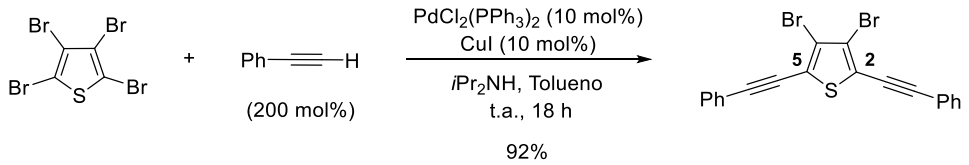
54 (a) Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 697. (b) Louërat, F.; Gross, P. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3558. (c) Molander, G. A.; Iannazzo, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9182. (d) Gurung, S. K.; Thapa, S.; Vangala, A. S.; Giri, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5378. (e) Yuen, O. Y.; So, C.M.; Man, H. M.; Kwong, F. Y. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6471.

Esquema 10



La reacción de alquinos terminales con haluros arílicos o vinílicos en presencia de complejos de paladio, se conoce como la reacción de Sonogashira y es el método más ampliamente empleado para la formación de enlaces C(sp^2)-C(sp).[55] La reacción generalmente está cocatalizada por sales de Cu(I), empleando una amina (R_2NH, R_3N) como base. La reacción de Sonogashira presenta una elevada quimioselectividad y es particularmente útil como método de funcionalización selectiva de electrófilos heteroaromáticos, permitiendo incorporar grupos alquinílicos a carbonos sp^2 heterocíclicos.[40a,56] Por ejemplo, la reacción de 2,3,4,5-tetrabromotiofeno con un exceso de fenilacetileno en presencia de CuI, $PdCl_2(PPh_3)_2$ e iPr_2NH, permite obtener de manera regioselectiva el producto 3,4-dibromo-2,5-bis(feniletinil)tiofeno en un rendimiento del 92% (Esquema 11).[56c]

Esquema 11



Otros nucleófilos que participan en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio son los organometálicos de oro(I).[57,58] En este sentido, este grupo de investigación estudió la reactividad de organometálicos de oro(I) $RAuPPh_3$

55 (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467. (b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. (c) Doucet, H.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834. (d) Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954. (e) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084. (f) Shilz, M.; Plenio, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2798. (g) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783.

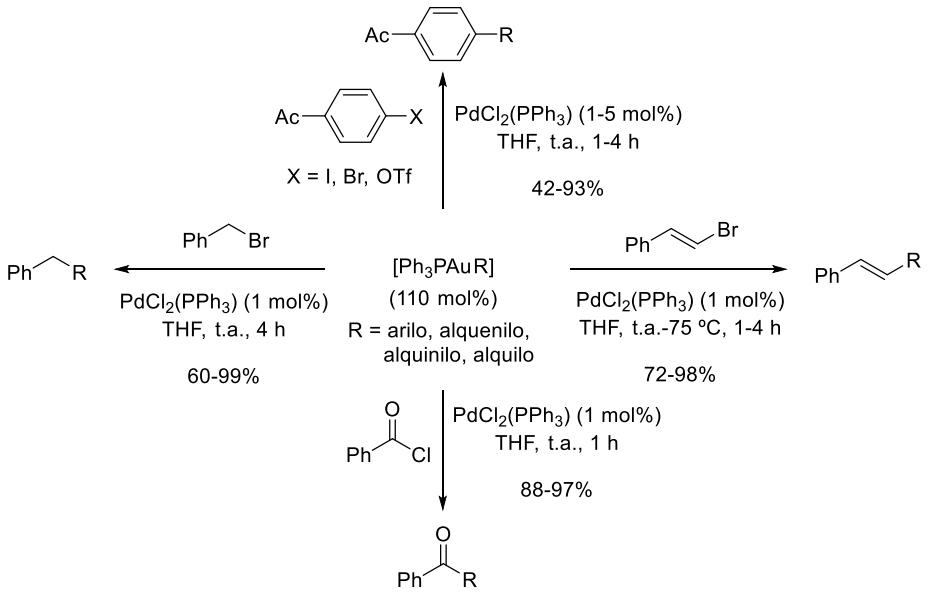
56 (a) Erdélyi, M.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165. (b) Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *15*, 2485. (c) Tsou, C.-C.; Sun, S.-S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 387. (d) Ehlers, P.; Neubauer, A.; Lochbrunner, S.; Villinger, A.; Langer, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1618. (e) Deore, P.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 739. (f) Gallop, C. W. D.; Chen, M.-T.; Navarro, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3724.

57 Shi, Y.; Ramgren, S. D.; Blum, S. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 1275.

58 Liu, L.-P.; Hammond, G. B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129.

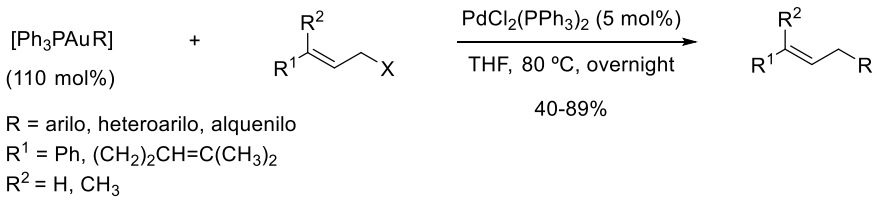
(sintetizados por transmetalación desde el organolítico correspondiente y empleando Ph_3PAuCl), frente a electrófilos de distinta naturaleza bajo catálisis de paladio, demostrando la versatilidad y eficiencia de las reacciones de acoplamiento cruzado con organofosfinas de oro (Esquema 12).[59]

Esquema 12



Asimismo, se desarrolló la reacción de acoplamiento cruzado sobre sustratos alílicos por reacción de distintas organofosfinas de oro con bromuro de geranilo en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mol%), obteniéndose los correspondientes productos de acoplamiento cruzado con retención de la configuración (Esquema 13).[60]

Esquema 13



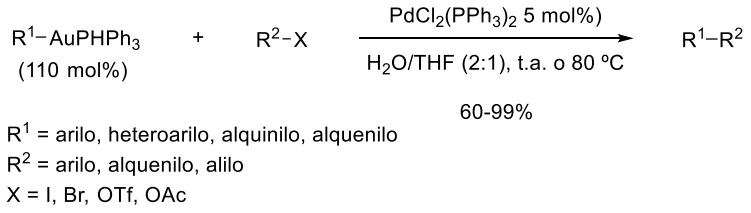
Posteriormente, este grupo de investigación llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado de organofosfinas de oro de tipo arilo, heteroarilo, alquinilo y alquenilo con diferentes electrófilos en medio acuoso (Esquema 14).[61]

59 Peña-López, M.; Ayán-Varela, M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9905.

60 Peña-López, M.; Ayán-Varela, M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1686.

61 Peña-López, M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2545.

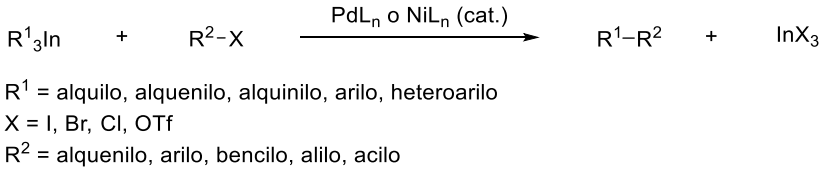
Esquema 14



2.2. Organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado.

En el año 1999, este grupo de investigación descubrió que los triorganoíndicos participaban de forma eficiente en reacciones de acoplamiento cruzado bajo catálisis de metales de transición como Ni o Pd (Esquema 15).[62] Este descubrimiento puso de manifiesto la efectividad de los organometálicos de indio(III) para formar enlaces carbono-carbono, destacando su alta economía atómica, ya que los tres grupos orgánicos unidos al indio son transferidos al electrófilo; su versatilidad, debido a la capacidad de transferir especies orgánicas de diferente naturaleza con carbonos sp, sp^2 y sp^3 en tiempos cortos de reacción; y la quimioselectividad con la que transcurre la reacción, ya que puede tener lugar en presencia de diferentes grupos funcionales.

Esquema 15



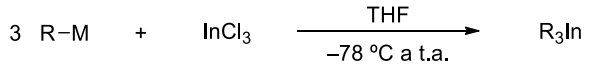
La baja toxicidad asociada con el indio y sus derivados, junto con otras interesantes propiedades como su elevada tolerancia hacia distintos grupos funcionales como haluros, nitrilos, ésteres, cetonas e incluso grupos hidroxilo, hacen de los organometálicos de indio(III) una atractiva alternativa al empleo de compuestos organometálicos convencionales (Stille, Negishi o Kumada), encontrando una gran aplicación en el campo de la síntesis orgánica.[63]

62 (a) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267. (b) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155.

63 (a) Shen, Z.-L.; Wang, S.-Y.; Chok, Y.-K.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 271. (b) Zhao, K.; Shen, L.; Shen, Z.-L.; Loh, T.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, DOI: 10.1039/c6cs00465b.

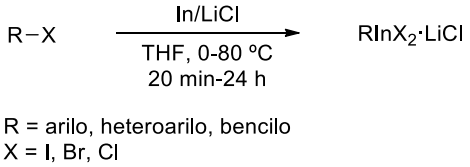
Uno de los procedimientos más habituales para la preparación de triorganíndicos es la transmetalación de un organometálico de Li o Mg con un trihalogenuro de indio, donde una disolución de $InCl_3$ en THF seco se añade sobre una disolución de un organolítico o de un magnesiano a –78 ºC y después de unos minutos se deja venir a temperatura ambiente, obteniendo el organometálico de indio en disolución sin necesidad de llevar a cabo su purificación (Esquema 16).[64] Mediante el empleo de esta metodología se obtiene una gran variedad de organometálicos de indio trialquilícos, trialquenílicos, trialquinílicos, trialílicos y triarílicos, donde los tres grupos unidos al indio pueden participar en la reacción de acoplamiento cruzado.[63,64] En el trabajo recogido en esta memoria los organometálicos de indio se prepararán empleando esta metodología.

Esquema 16



Otras especies de indio capaces de participar en reacciones de acoplamiento cruzado son los compuestos de indio $RInX_2$, preparados de manera independiente por el profesor Minehan (Universidad del Estado de Californa, USA)[65] y Knochel,[66] donde R puede ser un grupo arilo, heteroarilo o bencilo. La preparación de estas especies de indio $RInX_2$ se lleva a cabo por inserción directa de indio metal sobre los haluros orgánicos correspondientes en presencia de LiCl, cuyo papel fundamental es activar el indio metal para que tenga lugar la inserción (Esquema 17).

Esquema 17



El mecanismo de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III), puede explicarse en base al mecanismo general aceptado para este tipo de reacciones, en el que la etapa lenta del ciclo catalítico corresponde a la adición oxidante (Esquema 2, página 15). El ciclo comienza con la adición oxidante del

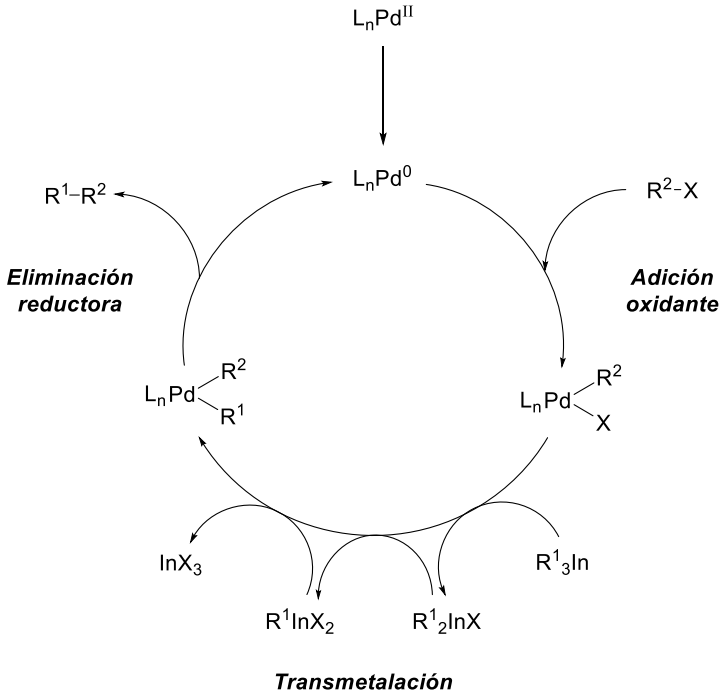
64 (a) Clark, H. C.; Pickard. A. L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427. (b) Tuck, D. G. En *Comprehensive Organometallic Chemistry;* Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, U. K., 1982; Vol. 1, Cap. 7, pag. 687. (c) Auner, N. En *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry;* Hermann, W. A., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1996, Vol. 2, pag. 118.

65 Papoian, V.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376.

66 (a) Chen, Y.-H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7648. (b) Chen, Y.-H.; Sun, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2236. (c) Shen, Z.-L.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7061.

halogenuro o pseudohalogenuro orgánico (R^2X) sobre la especie catalíticamente activa de paladio (L_nPd^0), generando un complejo de paladio(II) (L_2PdR^2X, Esquema 18). A continuación, tiene lugar la transmetalación del grupo orgánico unido al organometálico de indio al complejo de paladio(II), formándo un nuevo complejo de paladio(II) ($L_2PdR^2R^1$), que finalmente experimenta una etapa de eliminación reductora en la que se libera el producto de acoplamiento cruzado (R^1–R^2) y se regenera la especie catalítica, que vuelve a participar en ciclo catalítico. La elevada eficiencia de los organometálicos de indio(III) puede interpretarse considerando que especies del tipo R_2InX y $RInX_2$, generadas en el medio de reacción, puedan participar de nuevo en el ciclo hasta transferir por completo los grupos orgánicos enlazados al metal.[67] Dicha capacidad de transferir los tres grupos orgánicos puede explicarse debido a la debilidad del enlace C–In y a la gran diferencia existente entre las entalpías de formación de los organometálicos de indio (R_3In) y de los haluros de indio ($InCl_3$).[68]

Esquema 18



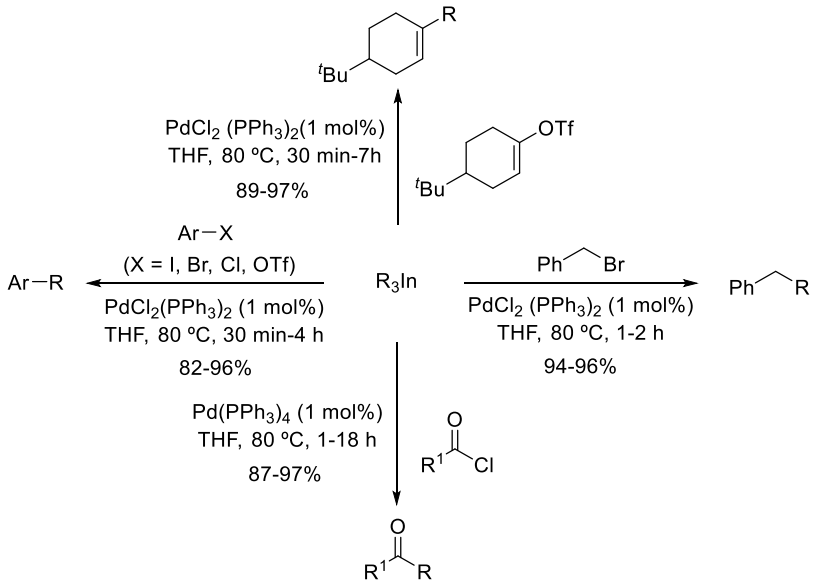
El empleo de organometálicos de indio(III) permite llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado empleando electrófilos de diferente naturaleza como halogenuros arílicos, alquenílicos y bencílicos, así como cloruros de ácido (Esquema

67 Pena Piñón, M. Á. *Organometálicos de Indio en Reacciones de Acoplamiento Cruzado Catalizadas por Paladio;* Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2006.**

68 (a) Pilcher, G.; Skinner, H. A. En *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond;* Harley, F. R., Patai, S., Eds.; Wiley: Chichester, U.K., 1982; Vol. 1, Cap. 2, pag. 68. (b) O´Neil, M. E.; Wade, K. En *Comprehensive Organometallic Chemistry;* Wilkinson, G, Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, U. K., 1982; Vol. 1, Cap. 1, pag. 8. (c) Nomura, R.; Miyazaki, S.; Matsuda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2738.

19).[62b] Generalmente, la reacción transcurre de manera eficiente empleando tan sólo 0.35 equivalentes de R_3In, obteniendo los productos de acoplamiento cruzado correspondientes en tiempos cortos de reacción y en elevados rendimientos.

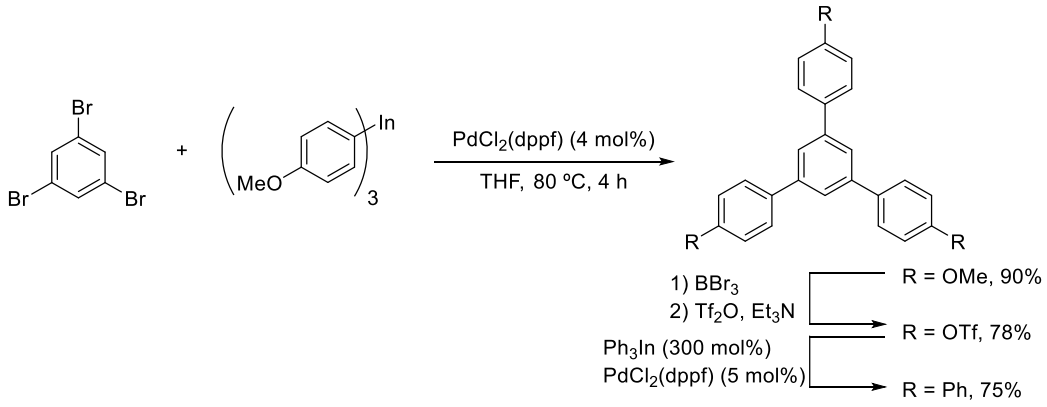
Esquema 19



De la misma manera, los organometálicos de indio(III) participan en reacciones de acoplamiento cruzado secuencial y múltiple sobre electrófilos aromáticos y heteroaromáticos polihalogenados.[69] Un ejemplo de esta metodología es la reacción de acoplamiento cruzado triple del tri(4-metoxifenil)indio con el 1,3,5-tribromobenceno en presencia de $PdCl_2$(dppf) (Esquema 20). El empleo de un exceso de 130 mol% del triorganoíndico permite formar tres enlaces carbono-carbono en un único matraz de reacción y bajo el uso de un solo catalizador de paladio. Posteriormente los grupos metoxilo fueron transformados en triflatos y sobre ellos se realizó una nueva reacción de acoplamiento cruzado múltiple incorporando tres nuevas unidades aromáticas, obteniendo el dendrímero polifenileno en sólo 4 etapas (Esquema 20).

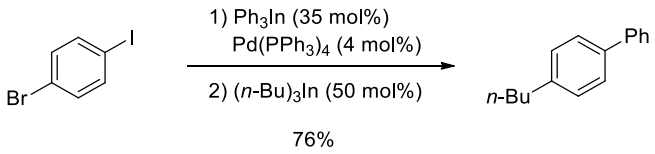
69 (a) Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2002**, 2246. (b) Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2005**, *3*, 485.

Esquema 20



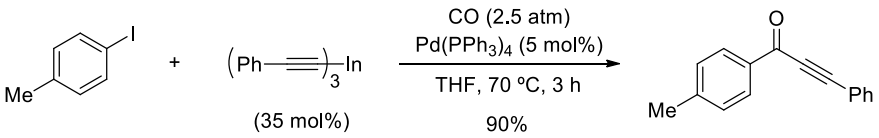
Paralelamente se estudió la reacción de organometálicos de indio(III) con electrófilos aromáticos dihalogenados con halógenos distintos. Esta transformación tiene lugar de forma quimioselectiva, permitiendo realizar dos reacciones de acoplamiento cruzado de forma sucesiva sobre un mismo electrófilo e incorporar diferentes grupos funcionales en un mismo medio de reacción (Esquema 21).[69]

Esquema 21



De manera simultánea e independiente, este grupo de investigación y el grupo de investigación del profesor Lee (*Institute for Molecular Science and Fusion Technology,* República de Korea) desarrollaron la reacción de acoplamiento cruzado carbonilante, proceso multicomponente en el cual participan un compuesto triorganoíndico, monóxido de carbono y un electrófilo orgánico, para dar lugar a cetonas no simétricas en tiempos cortos de reacción bajo condiciones relativamente suaves (Esquema 22).[70]

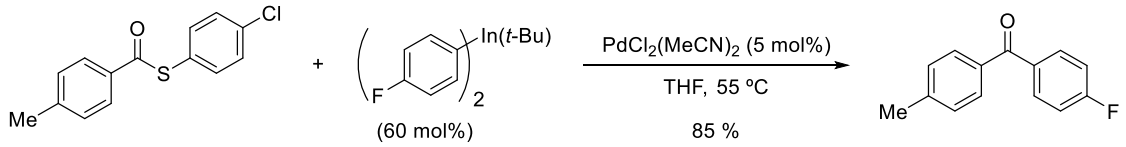
Esquema 22



70 (a) Lee, P. H.; Lee, S. W.; Lee, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103. (b) Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandesses, L. A. *Synthesis* **2003**, *5*, 780.

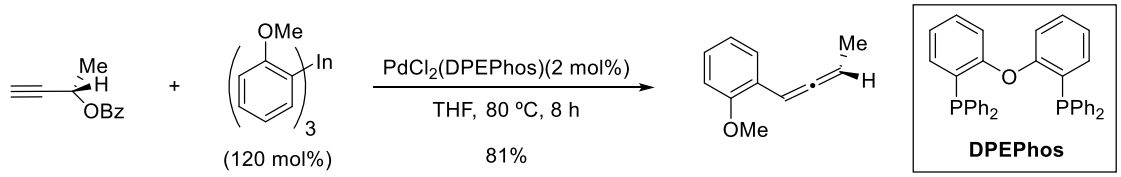
Posteriormente, el profesor Liebeskind (Universidad de Emory, Georgia, USA) desarrollaron un protocolo alternativo para la síntesis de cetonas no simétricas mediante la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de tioésteres con reactivos alquil- y arilindio.[71] En este caso sólo uno de los grupos orgánicos unidos al indio se transfería de manera eficiente al electrófilo, de manera que, para evitar la pérdida de grupos orgánicos de interés, se emplearon triorganoíndicos donde uno o dos de los grupos unidos al indio fueran grupos *t*-butilo no transferibles (Esquema 23).

Esquema 23



La reacción de organometálicos de indio(III) con ésteres propargílicos bajo catálisis de paladio permite obtener alenos sustituidos (Esquema 24).[72] La reacción transcurre a través de un proceso S_N2' generando los correspondientes alenos en buenos rendimientos y con elevada regioselectividad. La aplicación de esta metodología a ésteres propargílicos quirales transcurre con estereoselectividad *anti*, proporcionando alenos quirales con un elevado exceso enantiomérico (Esquema 24).

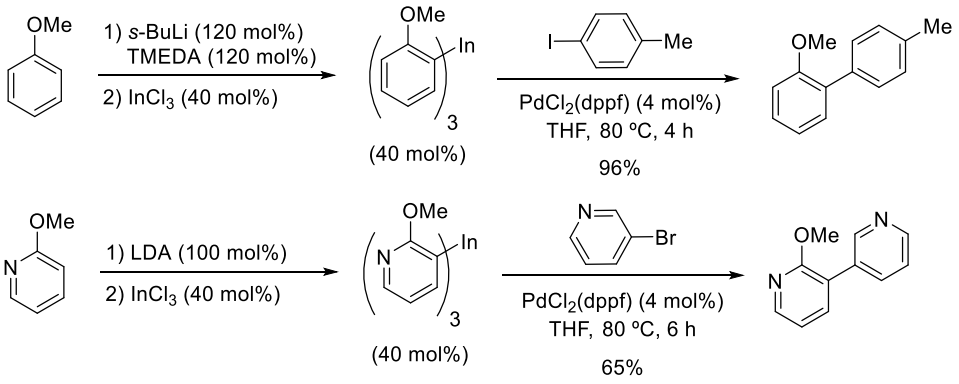
Esquema 24



Los organometálicos de indio(III) también han demostrado ser útiles en la formación de enlaces Csp^2–Csp^2 entre compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Un claro ejemplo es la reacción de acoplamiento cruzado de reactivos aril- y heteroarilindio *orto*-sustituidos con haluros arílicos y heteroarílicos catalizada por paladio (Esquema 25).[73] Estos triorganoíndicos se preparan por *orto*-metalación directa de derivados arílicos y heteroarílicos que contienen un grupo *orto*-director y posterior transmetalación al indio, proporcionando una amplia variedad de compuestos arilo-arilo, arilo-heteroarilo y heteroarilo-heteroarilo en excelentes rendimientos.

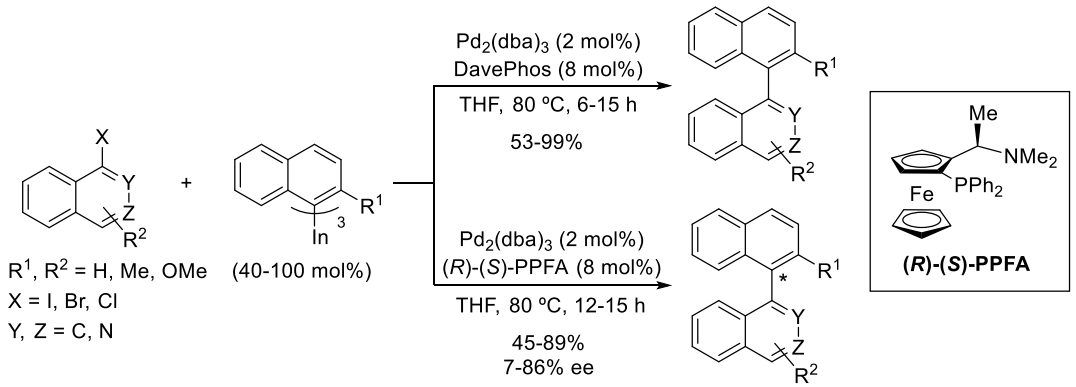
71 Fausett, B. W.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4851.
72 Riveiros, R.; Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1403.
73 (a) Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271. (b) *Synfacts* **2007**, *5*, 531.

Esquema 25



Más recientemente, los organometálicos de indio(III) también han permitido llevar a cabo la síntesis de 1,1´-binaftilos y 1,1´-hetrobinaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (Esquema 26).[74] Además, esta metodología permitió sintetizar estos compuestos de manera asimétrica, empleando una cantidad catalítica del ligando quiral de tipo ferrocenilo (*R*)-(*S*)-PPFA, obteniendo buenas enantioselectividades para la mayoría de los binaftilos sintetizados.

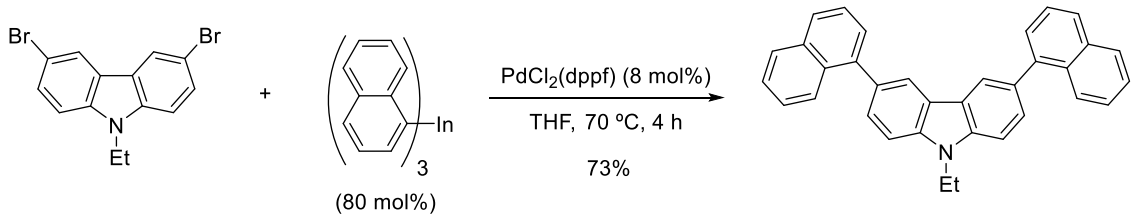
Esquema 26



Otro ejemplo de la aplicación de los organometálicos de indio(III) en la síntesis de compuestos poliaromáticos es la reacción de acoplamiento cruzado de tri(naftalen-1-il)indio con haluros arílicos catalazida por paladio (Esquema 27).[75] Dicha metodología proporciona una amplia variedad de compuestos poliaromáticos con excelentes propiedades químico-físicas.

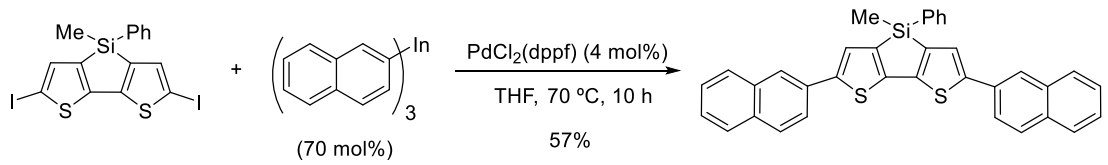
74 Mosquera, Á.; Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2555.
75 Lee, W.; Kang, Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4326.

Esquema 27



Posteriormente, Kang *et al.* (Universidad Nacional Kangwon, República de Korea) aplicaron esta metodología para la síntesis de derivados de ditienilsililos, compuestos altamente π-conjugados con potencial aplicación como OLEDs (Esquema 28).[76]

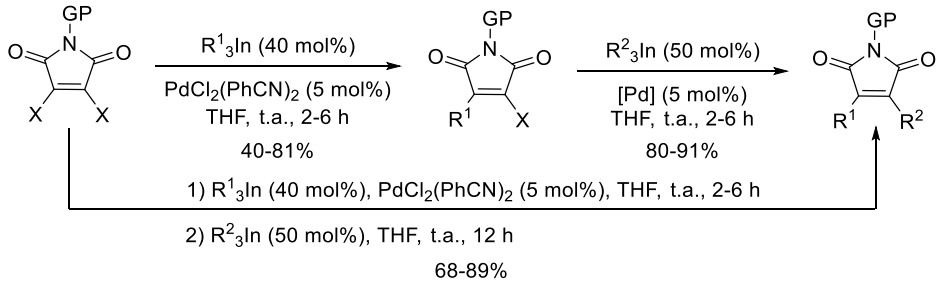
Esquema 28



Este grupo de investigación también ha demostrado la eficiencia de los organometálicos de indio en reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos heteroaromáticos como la 5-bromo-2-cloropirimidina, las 3,4-dibromo- y 3,4-dicloromaleimidas y el 2,5-dibromotiofeno. La metodología empleada con 5-bromo-2-cloropirimidina se expone en el capítulo dedicado a la reacción de acoplamiento cruzado con pirimidinas (Capítulo 4). La reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con 3,4-dibromo- y 3,4-dicloromaleimidas, permitió incorporar grupos arílicos, heteroarílicos, alquinílicos y alquílicos, obteniendo una serie de maleimidas 3,4-disustituidas, compuestos que muestran importantes propiedades biológicas, mediante una estrategia sintética secuencial en un mismo matraz de reacción o bien en dos etapas (Esquema 29).[77] Esta metodología constituyó el primer ejemplo de síntesis de maleimidas 3,4-disustituidas mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.

76 Jung, H.; Hwang, H.; Park, K.-M.; Kim, J.; Kim, D.-H.; Kang, Y. *Organometallics* **2010**, *29*, 2715.
77 Bouissane, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1285.

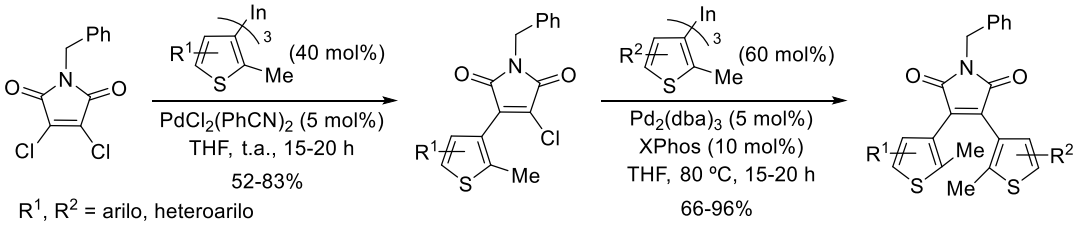
Esquema 29



R^1, R^2 = alquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo
X = Cl, Br
GP = Me, Bn

Más recientemente, se llevó a cabo la síntesis de ditienileteno (DTEs) no simétricos con un puente maleimida (Esquema 30).[78] La incorporación de grupos heteroaromáticos, como el tiofeno y el benzotiofeno con un grupo metilo en la posición C2, mediante una secuencia convergente de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, permitió obtener dietiniletenos no simétricos en buenos rendimientos, estables y con propiedades fotocromáticas interesantes para su posible aplicación como interruptores moleculares dentro del campo de la electrónica molecular.

Esquema 30



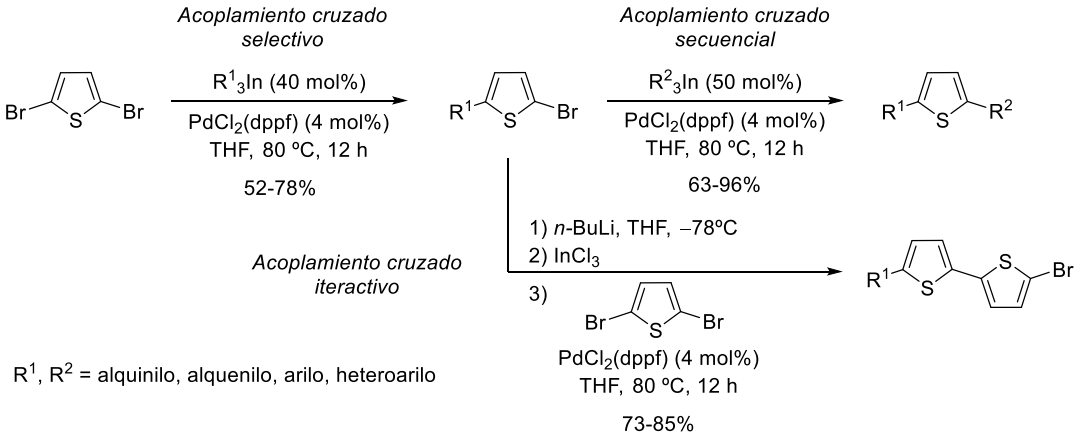
R^1, R^2 = arilo, heteroarilo

La utilidad de los organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos heteroaromáticos también se extendió a la funcionalización selectiva de 2,5-dibromotiofenos (Esquema 31).[79] Las reacciones tuvieron lugar en buenos rendimientos, pudiéndose incorporar grupos alquinílicos, alquenílicos, arílicos y heteroarílicos sobre las posiciones bromadas 2 y 5 del anillo de tiofeno. Los productos de acoplamiento cruzado selectivo sirvieron como electrófilos en reacciones de acoplamiento cruzado secuencial y como pronucleófilos en reacciones de acoplamiento cruzado iterativas.

78 Mosquera, Á.; Férnandez, M. I.; Canle López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14524.

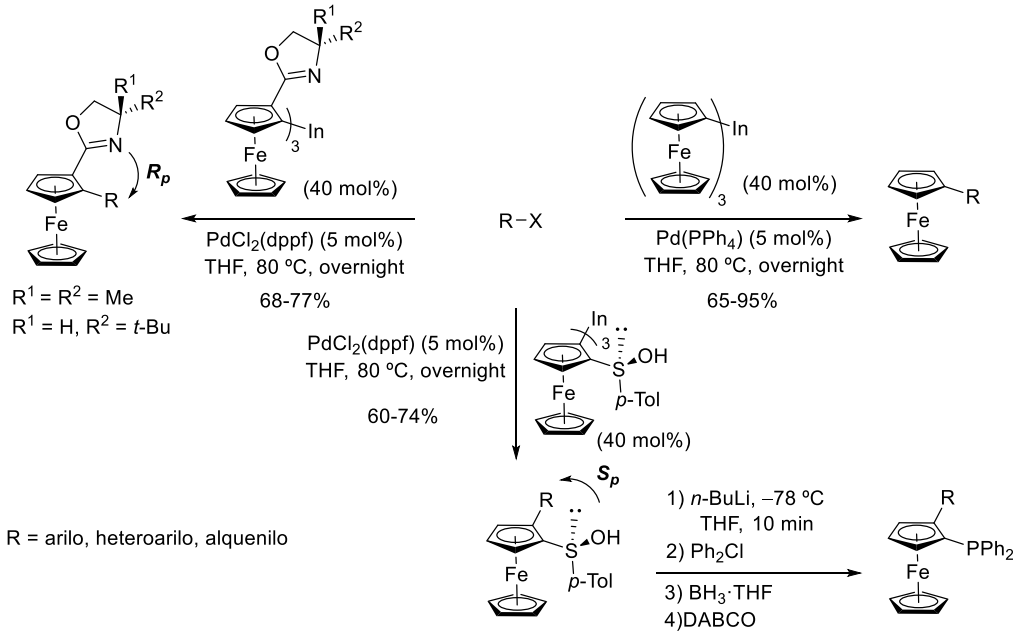
79 Martínez, M. M.; Peña-López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892.

Esquema 31



Más recientemente, este grupo de investigación ha descrito la preparación de diferentes especies de triferrocenilindio (Fc_3In) y su aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos orgánicos catalizadas por paladio, obteniéndose ferrocenos monosustituidos y ferrocenos 1,2-disustituidos con quiralidad planar (Esquema 32).[80] Además, la preparación de (*S*, S_P)-2-aril-1-sulfinilferrocenos permitió sintetizar las correspondientes ferrocenilfosfinas 1,2-disustituidas quirales de utilidad en catálisis asimétrica.

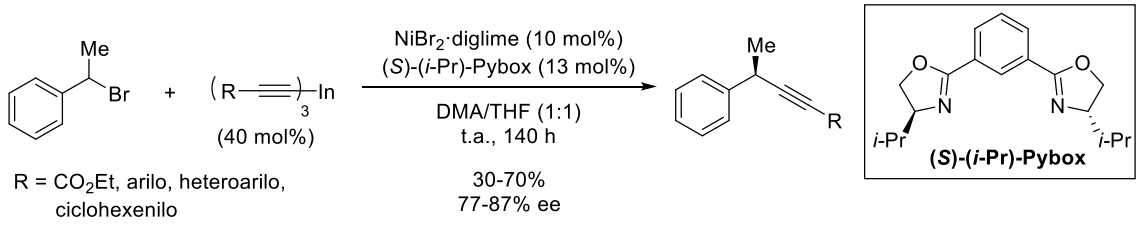
Esquema 32



80 Mato, M.; Pérez-Caaveiro, C.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, DOI: 10.1002/adcs.201601397.

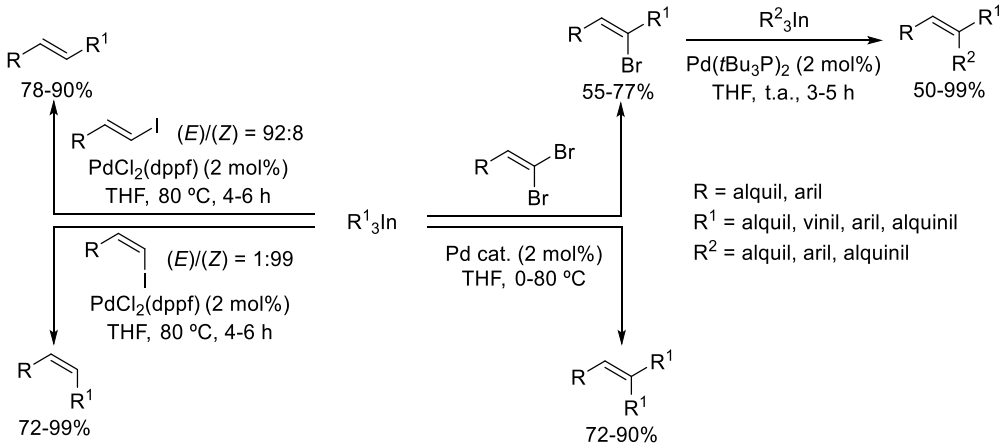
Como parte de las aportaciones de este grupo de investigación se desarrolló la primera reacción de acoplamiento cruzado Csp–Csp^3 enantioselectiva entre un bromuro bencílico secundario racémico y un trialquinilindio, empleando una sal de niquel y el ligando quiral (*S*)-(*i*-Pr)-Pybox como sistema catalítico (Esquema 33).[81] Dicha reacción transcurre de manera esteroespecífica y estereoconvergente debido a que los dos enantiómeros del electrófilo generan un solo enantiómero del producto.

Esquema 33



Otra importante aplicación de los organometálicos de indio(III) es la síntesis de alquenos sustituidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. En este sentido, se estudió la regio- y esteroselectividad de las reacciones de triorganoíndicos con 1-haloalquenos esterodefinidos y con 1,1-dihaloalquenos (Esquema 34).[82] Se incorporaron grupos alquilo, arilo, vinilo y alquinilo sobre yoduros alquinílicos con retención de la estequiometría del doble enlace en tiempos cortos de reacción y en buenos rendimientos. En el caso de alquenos dihalogenados, pueden sufrir una reacción de acoplamiento cruzado doble o bien una reacción de acoplamiento (*E*)-selectiva proporcionando (*Z*)-bromoalquenos que posteriormente pueden experimentar una nueva reacción de acoplamiento cruzado dando lugar al correspondiente producto de acoplamiento sin isomerización del doble enlace.

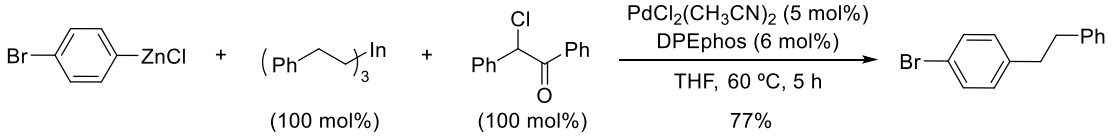
Esquema 34



81 Caeiro, J.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741.
82 Riveiros, R.; Saya, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1959.

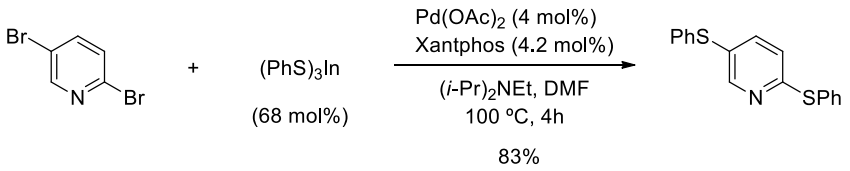
Otros grupos de investigación también se han centrado en el estudio de la reactividad de los organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado oxidante, con la finalidad de formar enlaces C(sp^2)–C(sp^3) por reacción de un arilzíncico con un trialquilindio (Esquema 35).[83] El empleo de un agente oxidante como el cloruro de desilo promueve la reacción al adicionarse al complejo de Pd(0), induciendo una transmetalación rápida del organometálico de indio. La posterior transmetalación del organozíncico seguida de una etapa de eliminación reductora, conduce al producto de acoplamiento en buen rendimiento.

Esquema 35



Los organometálicos de indio(III) también participan en la formación de enlaces carbono-heteroátomo, pudiendo formar dos o más enlaces carbono-azufre sobre el mismo electrófilo en una reacción de acoplamiento cruzado múltiple catalizada por paladio, donde los tres grupos unidos al indio se transfieren de manera eficiente al electrófilo (Esquema 36).[84]

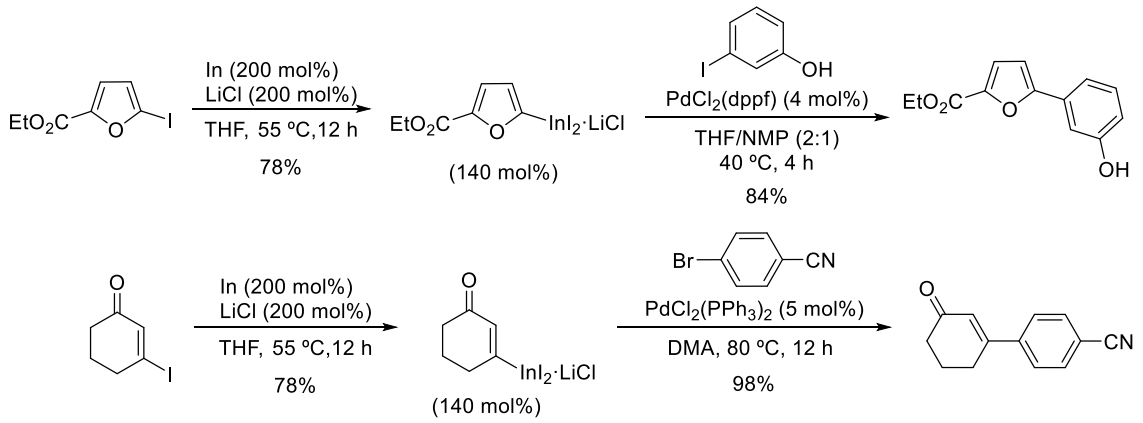
Esquema 36



Como se comentó con anterioridad, otras especies de indio como $RInX_2$, han resultado ser excelentes nucleófilos para llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado.[65,66] Estos compuestos organoíndicos son compatibles con numerosos grupos funcionales (COR, CHO, OH, CN, etc.) permitiendo realizar reacciones de acoplamiento cruzado altamente quimioselectivas sobre electrófilos arílicos, heteroarílicos y vinílicos (Esquema 37).

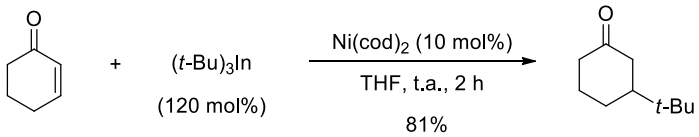
83 Jin, L.; Zhao, Y.; Zhu, L.; Zhang, H.; Lei, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 630.
84 Lee, P. H.; Park, Y.; Park, S.; Lee, E.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 760.

Esquema 37



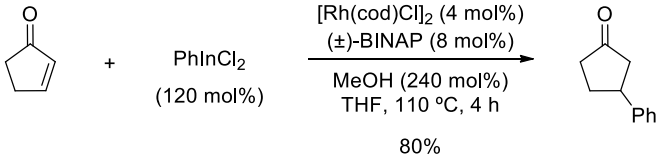
Otra de las aplicaciones de los organometálicos de indio(III) en síntesis orgánica, es la reacción de adición conjugada. Este grupo de investigación describió la reacción de triorganoíndicos con sistemas α,β-insaturados, donde se pueden transferir grupos alquílicos primarios o terciarios y grupos arílicos, en un proceso de adición-1,4 bajo catálisis de complejos de Ni(0) (Esquema 38).[85]

Esquema 38



Recientemente, se ha descrito la reacción de adición conjugada catalizada por rodio(I) de dicloruros de arilindio sobre compuestos carbonílicos α,β-insaturados, donde la presencia de metanol en la mezcla de reacción es la responsable de promover el ciclo catalítico (Esquema 39).[86]

Esquema 39



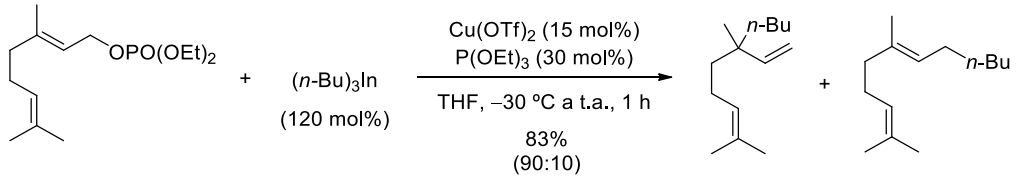
Los organometálicos de indio(III) también participan de manera eficiente en reacciones de sustitución alílica. La reacción de diferentes triorganoíndicos con haluros

85 Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Maestro, M. A.; Mouriño, A.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10074.

86 Tato, R.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1606.

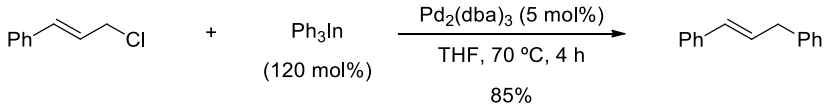
y fosfatos alílicos bajo catálisis de cobre, permite transferir grupos alquílicos y arílicos en buenos rendimientos y con elevada regioselectividad S_N2' (Esquema 40).[87]

Esquema 40



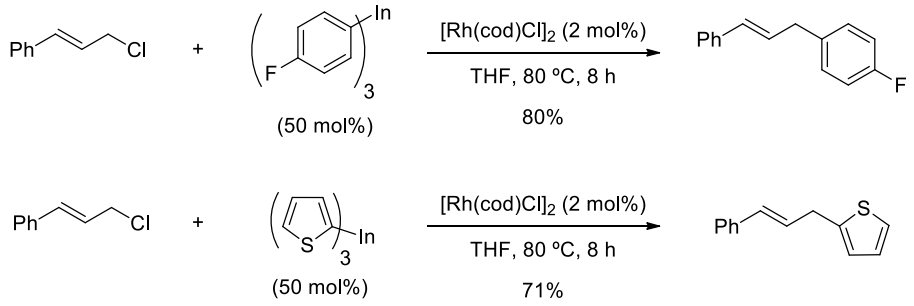
Posteriormente se comprobó que la regioselectividad de la reacción de sustitución alílica con triorganoíndicos se podía modular mediante la elección adecuada del catalizador (Esquema 41).[88] El empleo de una cantidad estequiométrica de organometálico de indio(III) y la presencia de un complejo de paladio, condujo a los correspondientes productos S_N2 con elevada regioselectividad y en buenos rendimientos, en un proceso con inversión neta de la configuración.

Esquema 41



Más recientemente, se describió la reacción de sustitución alílica de organometálicos de indio(III) arílicos y heteroarílicos con haluros arílicos primarios y secundarios catalizada por rodio, obteniendo α-sustituidos en buenos rendimientos y elevada regioselectividad (Esquema 42).[89]

Esquema 42



87 Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2518.
88 Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8136.
89 Riveiros, R.; Tato, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3018.

Todos estos ejemplos ponen de manifiesto la importancia adquirida por las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición a lo largo de los últimos años. Por ello, enmarcado en la búsqueda de nuevas aplicaciones de los organometálicos de indio(III) en síntesis orgánica, en este trabajo de investigación nos hemos propuesto estudiar la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de triorganoíndicos con heterociclos nitrogenados π-excedentes y π-deficientes y su aplicación en la síntesis de compuestos con alto valor añadido.

Capítulo 3

Reacciones de acoplamiento cruzado de triorganoíndicos con imidazoles halogenados: síntesis de Neurodazina.

En el presente capítulo se describe el estudio de la reactividad y selectividad de los organometálicos de indio(III) con trihaloimidazoles y su aplicación en la síntesis del compuesto con actividad biológica Neurodazina. Al comienzo del capítulo se expone una breve revisión sobre la importancia del anillo de imidazol en el campo biológico y farmacológico, además de abordar los diferentes métodos de síntesis empleados para la obtención de imidazoles funcionalizados.

3.1. Introducción.

Entre la amplia familia de heterociclos nitrogenados, el anillo de imidazol se ha convertido en una unidad estructural de gran relevancia debido a que se encuentra en un gran número de productos naturales y biomoléculas como la hormona histamina o el aminoácido esencial histidina.[90] Por otro lado, este heterociclo de cinco miembros también forma parte de la estructura de numerosos alcaloides de origen marino y animal,[91] y de medicamentos de origen sintético, desempeñando importantes actividades farmacológicas como agentes antitumorales,[92] antibacterianos,[93] antivirales,[94] antiinflamatorios[95] o antiepilépticos.[96] Entre los alcaloides de origen marino basados en el anillo de imidazol, se encuentran moléculas con importante

90 (a) Grimmett, M. R. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II;* Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford (UK), 1996; Vol. 3, pag. 79. (b) De Luca, L. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1. (c) Narasihmham, B.; Sharma, D.; Kumar, P. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1119.

91 (a) Weinreb, S. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931. (b) Koswatta, P. B.; Lovely, C. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2148. (c) Bhandari, M. R.; Yousufuddin, M.; Lovely, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1382. (d) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 869.

92 (a) Takle, A. K.; Brown, M. J. B.; Davies, S.; Dean, D. K.; Francis, G.; Gaiba, A.; Hird, A. W.; King, F. D.; Lovell, P. J.; Naylor, A.; Reith, A. D.; Steadman, J. G.; Wilson, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 378. (b) Ballard, T. E.; Richards, J.J.; Aquino, A.; Reed, C.S.; Melander, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1755. (c) Carbone, A.; Pennati, M.; Parrino, B.; Lopergolo, A.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Spanò, V.; Sbarra, S.; Doldi, V.; De Cesare, M.; Cirrincione, G.; Diana, P.; Zaffaroni, N. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7060.

93 (a) Antolini, M.; Bozzoli, A.; Ghiron, C.; Kennedy, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1023. (b) Heerding, D. A.; Chan, G.; DeWolf, W. E.; Fosberry, A. P.; Janson, C. A.; Jaworski, D. D.; McManus, E.; Miller, W. H.; Moore, T. D.; Payne, D. J.; Qiu, X.; Rittenhouse, S. F.; Slater-Radosti, C.; Smith, W.; Takata, D. T.; Vaidya, K. S.; Yuan, C. C. K.; Huffman, W. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2061. (c) Sharma, D.; Narasimhan, B.; Kumar, P.; Judge, V.; Narang, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2347.

94 (a) Silvestri, R.; Artico, M.; De Martino, G.; Ragno, R.; Massa, S.; Loddo, R.; Murgioni, C.; Loi, A. G.; La Colla, P.; Pani, A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1567. (b) Loksha, Y. M.; El-Barbary, A. A.; El-Badawi, M. A.; Nielsen, C.; Pedersen, E. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4209.

95 (a) McLay, I. M.; Halley, F.; Souness, J. E.; McKenna, J.; Benning, V.; Birrell, M.; Burton, B.; Belvisi, M.; Collis, A.; Constan, A.; Foster, M.; Hele, D.; Jayyosi, Z.; Kelley, M.; Maslen, C.; Miller, G.; Ouldelhkim, M.-C.; Page, K.; Phipps, S.; Pollock, K.; Porter, B.; Ratcliffe, A.J.; Redford, E. J.; Webber, S.; Slater, B.; Thybaud, V.; Wilsher, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 537. (b) Revesz, L.; Blum, E.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3595.

96 Mishra, R.; Ganguly, S. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3929.

actividad biológica como el alcaloide bisindólico Nortopsentin A aislado de la esponja marina *Spongosorities ruetzleri*, que presenta citotoxicidad *in vitro* frente a la línea celular de leucemia P388 (IC_{50} 4.5 μg/mL),[95c] o el alcaloide Oroidin, con propiedades antibacterianas (Figura 3).[95b] En cuanto a los derivados imidazólicos de origen sintético, se conocen un amplio número de compuestos que desempeñan importantes actividades farmacológicas, como por ejemplo Losartán (comercializado como Cozaar®) y Olmesartán (nombre comercial Olmetec®), empleados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca.[97] Algunos derivados del imidazol desempeñan un papel importante en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas,[98] como es el caso del compuesto SB203580, que actúa como inhibidor de la quinasa c-Jun *N*-terminal 3 (JNK3), responsable de provocar desórdenes neurodegenerativos graves como el Parkinson,[98b] o Tioperamida, antagonista del receptor H_3 de la histamina, que mejora la atención y la memoria espacial, además de emplearse en el tratamiento para la esquizofrenia.[98a] El anillo de imidazol también se encuentra presente en fármacos como Cimetidina, empleado en el tratamiento de úlceras gástricas,[99] Metronidazol, antibiótico utilizado en el tratamiento de infecciones de la piel o del estómago,[100] o Ondansentrón (nombre comercial Zofran®) que se usa para prevenir las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia, radioterapia y cirugías.[101] Otro compuesto imidazólico interesante es Apoptozol (Figura 3), capaz de controlar el gen CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) cuya alteración es responsable de la fibrosis quística.[102]

97 (a) Breschi, M. C.; Calderone, V.; Digiacomo, M.; Macchia, M.; Martelli, A.; Martinotti, E.; Minutolo, F.; Rapposelli, S.; Rosello, A.; Testai, L.; Balsamo, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2628. (b) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. *Belstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442.

98 (a) Windhorst, A. D.; Timmerman, H.; Worthington, E. A.; Bijloo, G. J.; Nederkoorn, P. J.; Mengue, W. P.; Leurs, R.; Herscheid, J. D. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1754. (b) Graczyk, P. P.; Khan, A.; Bhatia, G. S.; Palmer, V.; Medland, D.; Numata, H.; Oinuma, H.; Catchick, J.; Dunne, A.; Ellis, M.; Smales, C.; Whitfield, J.; Neame, S. J.; Shah, B.; Wilton, D.; Morgan, L.; Patel, T.; Chung, R.; Desmond, H.; Staddon, J. M.; Sato, N.; Inoue, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4666.

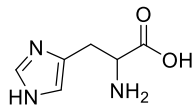
99 Taha, M. O.; Bustanji, Y.; Al-Ghussein, M. A.; Mohammad, M.; Zalloum, H.; Al-Masri, I. M.; Atallah, N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2062.

100 Kumar, L.; Jain, A.; Lal, N.; Sarawat, A.; Jangir, S.; Kumar, L.; Singh, V.; Sah, P.; Jain, S. K.; Maikhuri, J. P.; Siddiqi, M. I.; Gupta, G.; Sharma, V. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 83.

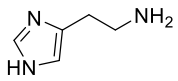
101 Duffy, N. H.; Lester, H. A.; Dougherty, D. A. *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 1738.

102 (a) Williams, D. R.; Ko, S.-K.; Park, S.; Lee, M.-R.; Shin, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7466. (b) Cho, H. J.; Gee, H. Y.; Baek, K.-H.; Ko, S.-K.; Park, J.-M.; Lee, H.; Kim, N.-D.; Lee, M. G.; Shin, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20267.

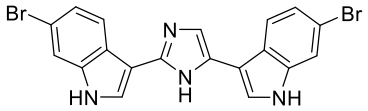
Figura 3. *Derivados imidazólicos con actividad biológica y farmacológica.*



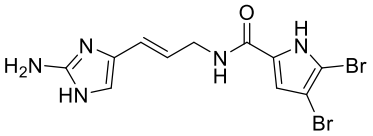
Histidina



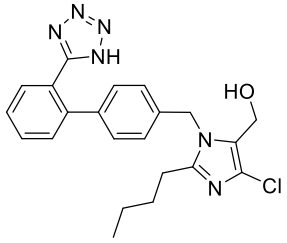
Histamina



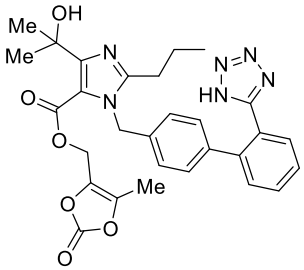
Nortopsentin A
(Alcaloide con actividad antitumoral)[95c]



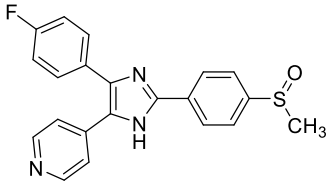
Oroidin
(Alcaloide con actividad antibacteriana)[95b]



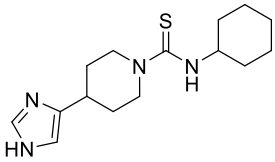
Losartán
(Cozaar®, tratamiento hipertensión arterial)[100]



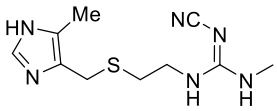
Olmesartán
(Olmetec®, tratamiento insuficiencia cardíaca)[100b]



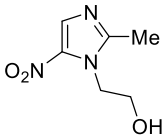
SB203580
(Inhibidor quinasa JNK3)[101b]



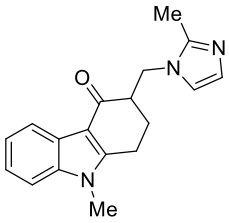
Tioperamida
(Antagonista del receptor Histamina H_3)[101a]



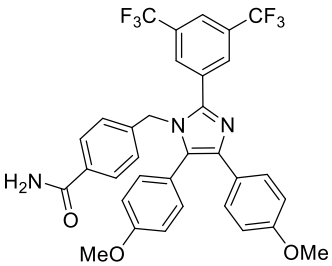
Cimetidina
(Tratamiento úlceras de estómago)[102]



Metronidazol
(Actividad antibacteriana)[103]



Ondansetrón
(Zofran®)[104]



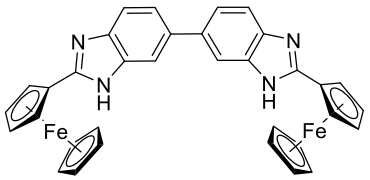
Apoptozol
(Tratamiento fibrosis quística)[105]

La unidad de imidazol también desempeña un papel importante dentro del área de Ciencia de Materiales como quimiosensor orgánico, capaz de actuar como unidad de reconocimiento de especies iónicas.[103] Al tratarse de un anillo heterociclíco plano que contiene un átomo de nitrógeno de tipo pirrol y un nitrógeno básico de tipo

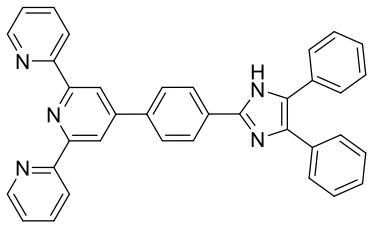
103 (a) Zapata, F.; Caballero, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 162. (b) Molina, P.; Tárraga, A.; Otón, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1711.

piridina, el anillo de imidazol se comporta como una base orgánica moderadamente fuerte (algo más básica que la piridina) y como ácido, ya que el grupo NH resulta ser un ácido más fuerte que el pirrol.[104] Una de las consecuencias de esta naturaleza anfótera, es la probada tendencia del anillo de imidazol para actuar como quimiosensor de cationes metálicos (Cd^{2+}, Fe^{2+}o Fe^{3+}) a través del átomo de nitrógeno tipo piridina, y de aniones (F^-, Cl^-, Br^-, $H_2PO_4^-$, $HP_2O_7^{3-}$…), mediante la formación de enlaces de hidrógeno, a través del grupo NH (Figura 4).[103,105] Dicha interacción con cationes o aniones se traduce en una señal macroscópica medible, como consecuencia de la variación de las propiedades químico-físicas que se producen en el la unidad de reconocimiento.

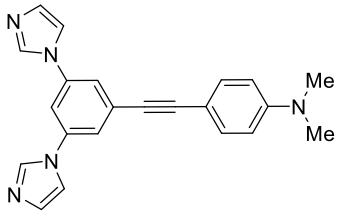
Figura 4. *Derivados imidazólicos como quimiosensores, NLO y OLEDs.*



Quimiosensor aniones $H_2PO_4^-$ y $HP_2O_7^{3-}$ [106a]



Sensor fluorescente de Fe^{2+} y F^- [106b]



Sensor fluorescente de Cd^{2+}y Fe^{3+} [108b]

3.2. Síntesis de imidazoles funcionalizados.

La síntesis de derivados imidazólicos se puede llevar a cabo a través de la construcción del anillo heterocíclico nitrogenado, mediante reacciones de ciclación y condensación, o bien mediante la funcionalización del anillo de imidazol por metalación directa, arilación directa catalizada por paladio o reacción de acoplamiento cruzado.

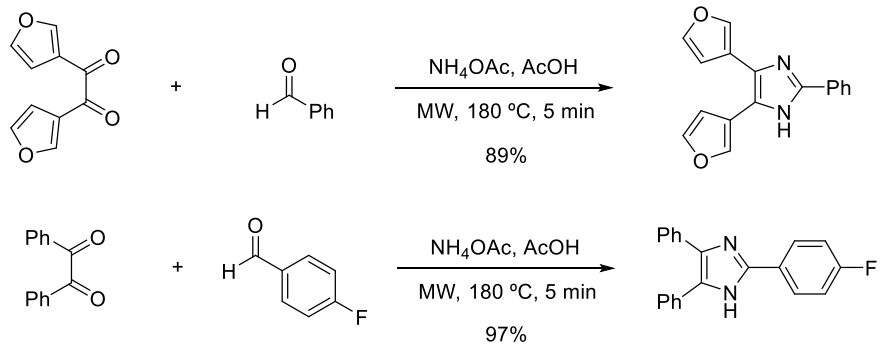
104 Richaud, A.; Barba-Behrens, N.; Méndez, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 972.

105 (a) Molina, P.; Tárraga, A.; Otón, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1711. (b) Li, C.; Gao, C.; Lan, J.; You, J.; Gao, G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9524.

a) Construcción del anillo de imidazol.

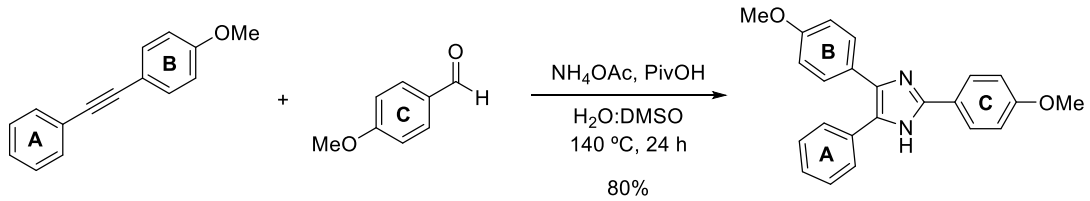
La síntesis clásica del anillo de imidazol se encuentra ampliamente recogida en la bibliografía, existiendo un gran número de reacciones de ciclación y condensación que permiten obtener imidazoles 1,2-, 1,5-, 4,5-disustituidos, 1,2,4-, 1,2,5-, 2,4,5-trisustituidos y 1,2,4,5-tetrasustituidos.[106] Un ejemplo de este tipo de estrategia sintética es la reacción de condensación asistida por microondas de 1,2-dicetonas con diferentes aldehídos en presencia de acetato amónico, que proporciona imidazoles 2,4,5-trisustituidos en buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción (Esquema 43).[107]

Esquema 43



Otra reacción multicomponente que permite obtener imidazoles 2,4,5-trisustituidos es la reacción de alquinos internos con aldehídos arílicos y acetato amónico, donde el empleo de ácido piválico como aditivo mejora el rendimiento de la reacción (Esquema 44).[108]

Esquema 44



A pesar de que este tipo de metodología permite construir un amplio número de imidazoles altamente sustituidos, requiere de sustratos de partida convenientemente funcionalizados que no siempre se encuentran disponibles

106 (a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 4571. (b) Jiang, B.; Wang, X.; Shi, F.; Tu, S.-J.; Ai, T.; Ballew, A.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9486. (c) Heravi, M. M.; Daraie, M.; Zadsirjan, V. *Mol. Divers.* **2015**, *19*, 577.

107 (a) Usyatinsky, A. Y.; Khmelnitsky, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5031. (b) Wolkenberg, S. E.; Wisnoski, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453.

108 Chen, C.-Y.; Hu, W.-P.; Yan, P.-C.; Senadi, G. C.; Wang, J.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6116.

comercialmente y surge la necesidad de sintetizarlos previamente, siendo difíciles de preparar o incluso imposible. Además, no todos los grupos funcionales toleran las condiciones de reacción de las ciclaciones y condensaciones (altas temperaturas, empleo de bases fuertes, etc.), por lo que una alternativa atractiva a este tipo de reacciones es la incorporación de los grupos funcionales sobre el anillo de imidazol ya formado.

b) Funcionalización del anillo de imidazol.

La funcionalización selectiva del anillo de imidazol se puede llevar a cabo mediante tres metodologías diferentes: 1) metalación del anillo de imidazol, 2) arilación directa catalizada por paladio y 3) reacción de acoplamiento cruzado. Generalmente, para llevar a cabo este tipo de reacciones, se debe proteger el nitrógeno de carácter pirrólico (posición 1, –NH), ya que es ligeramente ácido y puede dar lugar a reacciones no deseadas. Además, el grupo protector puede dirigir selectivamente la incorporación del grupo funcional sobre el anillo de imidazol.[109] Los grupos protectores más empleados son el [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM),[109b] benciloximetilo (BOM),[110] *N,N*-dimetilsulfamoilo (SO_2NMe_2)[111] y bencilo (Bn).[112]

b.1) Metalación de imidazoles.

La metalación directa del anillo de imidazol generalmente tiene lugar mediante reacciones de litación, empleando organometálicos de litio como el di-isopropilamiduro de litio (LDA) o el *n*-BuLi, para posteriormente reaccionar con un electrófilo. Dicha reacción transcurre regioselectivamente, observándose que el orden de reactividad es C2 > C5 >>C4.[113] Para obtener imidazoles 5-monosustituidos, es necesario que la posición C2 se sustituya por grupos funcionales como cloro o

109 (a) Curtis, N. J.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4038. (b) Whitten, J. P.; Matthews, D. P.; McCarthy, J. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1891. (c) Lovely, C. J.; Du, H.; Dias, H. V. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1319. (d) He, Y.; Chen, Y.; Du, H.; Schmid, L. A.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5529. (e) Du, H.; He, Y.; Sivappa, R.; Lovely, C. J. *Synlett* **2006**, *7*, 965.

110 (a) Mal, S. K.; Bohé, L.; Achab, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5904. (b) Nodwell, M.; Pereira, A.; Riffell, J. L.; Zimmerman, C.; Patrick. B. O.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 995. (c) Wang, X.; Ma, Z.; Lu, J.; Tan, X.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15350.

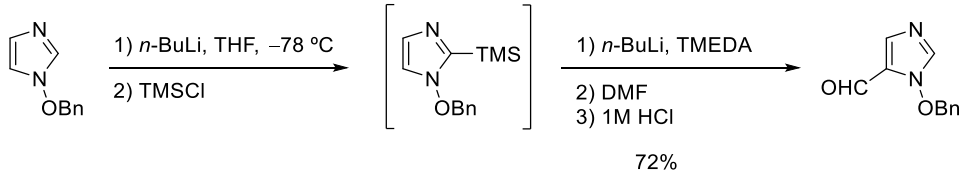
111 (a) Vollinga, R. C.; Menge, W. M. P. B.; Leurs, R.; Timmerman, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 266. (b) Wijtmans, M.; Celanire, S.; Snip, E.; Gillard, M. R.; Gelens, E.; Collart, P. P.; Venhuis, B. J.; Christophe, B.; Hulsher, S.; van der Goot, H.; Lebon, F.; Timmerman, H.; Bakker, R. A.; Lallemand, B. I. L. F.; Leurs, R.; Talaga, P. E.; de Esch, I. J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2944. (c) Delest, B.; Nshimyumukiza, P.; Fasbender, O.; Tinant, B.; Marchant-Brynaert, J.; Darro, F.; Robiette, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6816. (d) Bhandari, M. B.; Yousufuddin, M.; Lovely, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1382.

112 (a) Hlasta, D. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 157. (b) Lovely, C. J.; Du, H.; Dias, H. V. R. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1. (c) Lovely, C. J.; Du, H.; He, Y.; Dias, H. V. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 735.

113 (a) Schumacher, R. W.; Davidson, B. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 935. (b) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry;* Eds.; Wiley: Blackwell, 2010; Cap. 24, pag. 467. (c) Alford, P. E. *Top Heterocycl. Chem.* **2012**, *29*, 77.

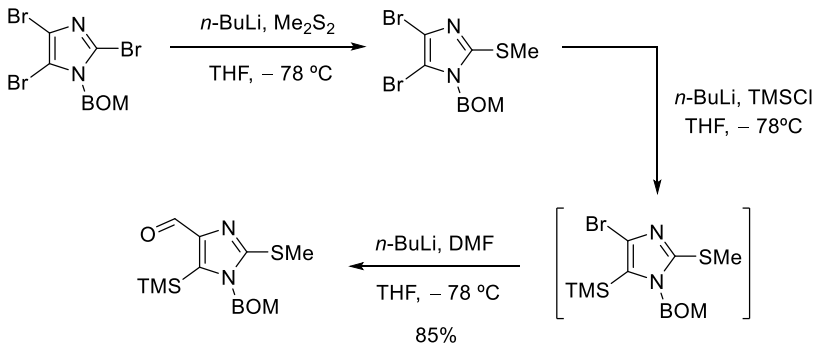
trimetilsililo (TMS), con el fin de eliminarlos posteriormente bajo condiciones ácidas (Esquema 45).[114] Además, el empleo de grupos protectores *orto*-directores como BOM[110e] o *N,N*-dialquilaminometilo[115] favorecen la metalación en ambas posiciones (C2 y C5). Por otro lado, la litiación directa en la posición C4 del anillo de imidazol es complicada, incluso bloqueando las posiciones C2 y C5, debido a que dicha posición se encuentra fuertemente desactivada.

Esquema 45



En el caso de haloimidazoles, la metalación transcurre con la misma regioselectividad y la presencia de grupos protectores *orto*-directores favorece el ataque a la posición C2.[113a,116] Así, trihaloimidazoles como el *N*-benciloximetil-2,4,5-tribromoimidazol, experimentan reacciones de intercambio halógeno-metal secuencial, proporcionando de manera selectiva imidazoles 2,4,5-trisustituidos (Esquema 46).[117]

Esquema 46



Los organomagnesianos también permiten introducir selectivamente distintos sustituyentes en el anillo de imidazol mediante reacciones de intercambio halógeno-metal. El grupo del profesor Knochel (Universidad Ludwig-Maximilians, Munich) ha llevado a cabo la síntesis de 4-bromoimidazoles 2,5-disustituidos a partir del 2,4,5-

114 Eriksen, B. L.; Vedso, P.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8344. (b)

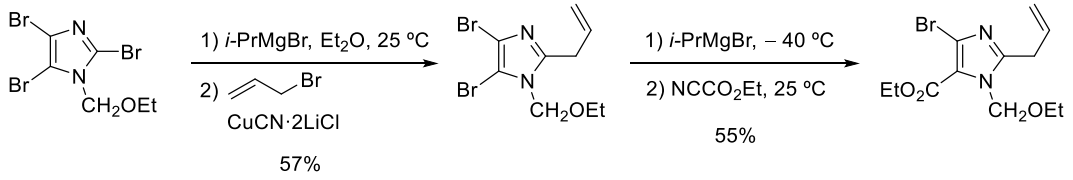
115 (a) Katrizky, A. R.; Rewcastle, G. W.; Fan, W.-Q. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5685. (b) Love, B. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 630.

116 (a) Groziak, M. P.; Wei, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4296. (b) Groziak, M. P.; Wei, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3776.

117 (a) Meketa, M. L.; Weinreb, S. M.; Nakao, Y.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4892. (b) Meketa, M. L.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 853.

tribromoimidazol empleando bromuro de isopropilmagnesio (*i*-PrMgBr) (Esquema 47).[118] Una vez se produce el intercambio halógeno-metal, el tratamiento con bromuro de alilo en presencia de CuCN·LiCl, permite obtener selectivamente el 2-alil-4,5-dibromoimidazol en un rendimiento del 57%, mientras que el tratamiento con un segundo equivalente de *i*-PrMgBr permite incorporar selectivamente el electrófilo deseado en la posición C5.

Esquema 47



b.2) Arilación directa de imidazoles catalizada por paladio.

La reacción de arilación directa C–H catalizada por metales de transición se ha convertido en una herramienta sintética eficiente y versátil a la hora de formar enlaces arilo-arilo y arilo-heteroarilo entre un haluro o pseudohaluro de arilo y un compuesto aromático o heteroaromático.[119] Generalmente, para la funcionalización directa de un enlace C–H arílico o heteroarílico se emplean complejos de Pd, Rh o Fe, ligandos fosfina con elevada riqueza electrónica, bases inorgánicas como K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOAc o KO*t*-Bu, disolventes apróticos como DMF, DMSO o CH_3CN y elevadas temperaturas (>100 ºC).[119a] La regioselectividad de este tipo de reacciones viene determinada por la presencia de sustituyentes ricos o pobres en electrones en el compuesto aromático o heteroaromático y por la incorporación de un grupo director, capaz de coordinarse al complejo metálico y facilitar la activación C-H vía ciclometalación.[119e] En el caso de compuestos heterociclos nitrogenados π-excedentes como el anillo del imidazol, la arilación directa constituye un desafío en cuanto términos de regioselectividad se refiere, siendo necesario seleccionar disolventes, bases inorgánicas y catalizadores de paladio adecuados para poder controlar la selectividad de la reacción.[120] Por lo

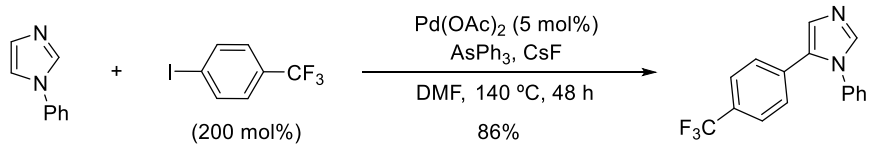
118 Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneissel, F. F.; Kopp, F; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.

119 (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kadpi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. (c) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (d) Liu, B.; Li, J.; Song, F.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10833. (e) Simonetti, M.; Perry, G. J.; Cambeiro, X. C.; Juliá-Hernández, F.; Arokianathar, J. N.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3596.

120 (a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997. (b) Roger, J.; Doucet, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9772. (c) Joo, J. M.; Touré, B. B.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911. (d) Shibahara, F.; Yamauchi, T.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8815. (e) Yamauchi, T.; Shibahara, F.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7185. (f) He, X.-X.; Li, Y.; Ma, B.-B.; Ke, Z.; Liu, F.-S. *Organometallics* **2016**, *35*, 2655.

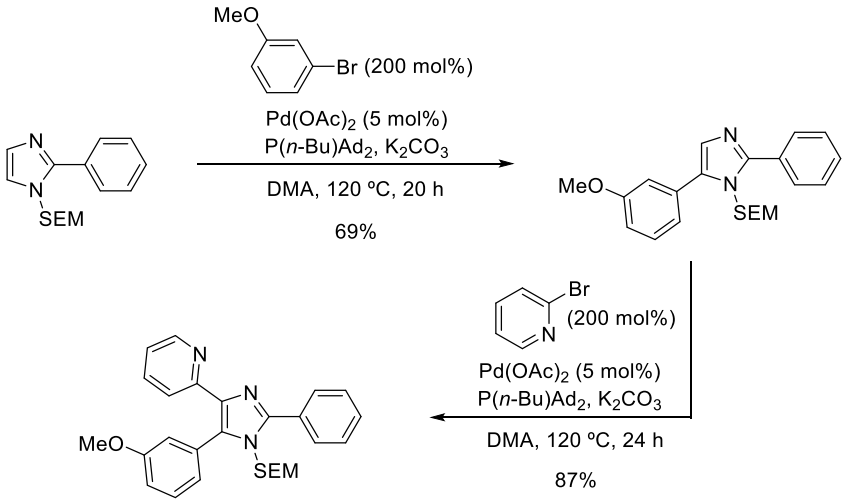
general, el orden de reactividad del anillo de imidazol frente a la arilación directa es C2 ≈ C5 >> C4, donde la reactividad de la posiciones C2 y C5 es muy similar, obteniéndose en la mayoría de los casos mezclas de productos, siendo el producto mayoritario el 5-aril-1*H*-imidazol. Un ejemplo de esta moderada regioselectividad es la reacción del 1-fenil-1*H*-imidazol con diferentes yoduros de arilo en presencia de $Pd(OAc)_2$, el ligando $AsPh_3$ y CsF en DMF, obteniendo como producto mayoritario el 5-aril-1*H*-imidazol y como productos secundarios 2-aril-1*H*-imidazoles y 2,5-diaril-1*H*-imidazoles (Esquema 48).[120a]

Esquema 48



Posteriormente, se han podido obtener imidazoles 2,4,5-trisustituidos de manera regioselectiva y secuencial partiendo del producto comercial 2-fenil-1*H*-imidazol.[120c] Aprovechando el carácter *orto*-director del grupo protector SEM y el empleo de la fosfina estéricamente impedida *n*-butil-di(1-adamantil)fosfina, se obtuvo el 2,5-diaril-1*H*-imidazol de manera selectiva. Una segunda reacción de arilación directa sobre C4, bajo las mismas condiciones de reacción, dio lugar a 2,4,5-triarilimidazoles en buenos rendimientos (Esquema 49).

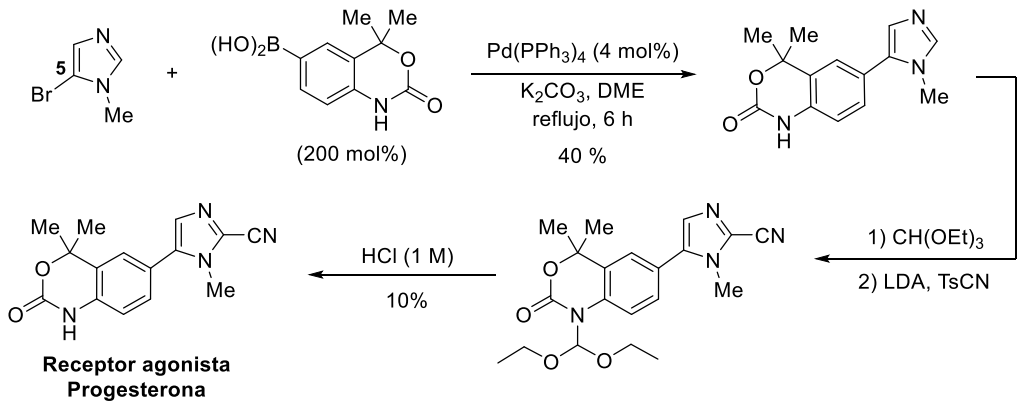
Esquema 49



b.3) Reacciones de acoplamiento cruzado sobre haloimidazoles.

Una de las metodologías más ampliamente utilizadas en la funcionalización selectiva del anillo de imidazol es la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio sobre haloimidazoles.[121] La gran mayoría de ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado que se recogen en la bibliografía emplean como sustrato de partida un imidazol monohalogenado, siendo el yodo y el bromo los grupos salientes más utilizados, debido al carácter π-excedente del anillo de imidazol.[121b] Estos derivados imidazólicos monohalogenados experimentan reacciones de Suzuki,[122] Stille[123] y Sonogashira,[124] obteniéndose imidazoles monosustituidos con importantes propiedades biológicas y farmacológicas. Un ejemplo es la reacción del 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol con el ácido borónico 4,4-dimetil-1,4-dihidro-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-ona, preparado *in situ* por intercambio halógeno-metal y posterior reacción con borato de isopropilo, en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ y K_2CO_3 en dimetoxietano. La posterior incorporación del grupo nitrilo sobre la posición C2, proporciona el derivado imidazólico deseado, que actúa como receptor agonista de la hormona progesterona, efectivo en el tratamiento de cáncer de mama (Esquema 50).[122a]

Esquema 50



121 (a) Schöter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245. (b) Schnürch, M.; Flasik, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283. (c) Bellina, F.; Rossi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1223.

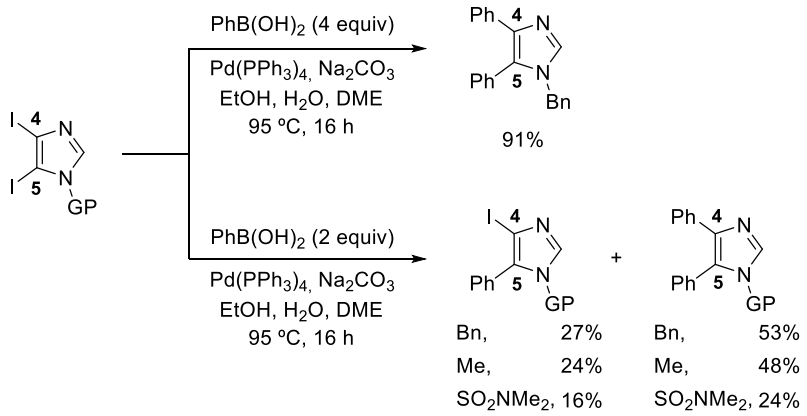
122 (a) Collins, M. A.; Hudack, V.; Bender, R.; Fensome, A.; Zhang, P.; Miller, L.; Winneker, R. C.; Zhang, Z.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Unwalla, R. J.; Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2185. (b) Delest, B.; Nshimyumuzika, P.; Fabender, O.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J.; Darro, F.; Robiette, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6816. (c) Tan, J.; Chen, Y.; Li, H.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8871.

123 (a) Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2378. (b) Lovely, C. J.; Du, H.; Dias, H. V. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1319. (c) Lovely, C. J.; Du, H.; Sivappa, R.; Bhandari, M. R.; He, Y.; Dias, H. V. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3741.

124 (a) Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1023. (b) Phillips, J. G.; Fadnis, L.; Williams, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7835. (c) Bhandari, M. R.; Sivappa, R.; Lovely, C. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1535. (d) Kerhervé, J.; Botuha, C.; Dubois, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2214. (e) Sandtorv, A. H.; Bjorsvik, H.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4658.

En el caso de imidazoles polihalogenados el número de ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado es más escaso y el orden de reactividad es C2 > C5 > C4.[121,125] El carácter π-excedente del anillo de imidazol requiere el empleo de yodo y bromo como grupos salientes, mientras que con el cloro no se conocen ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado. Otra consecuencia del carácter π-excedente es la baja regioselectividad entre las posiciones C5 y C4 en reacciones de acoplamiento cruzado sobre 4,5-dihaloimidazoles, ya que en la mayoría de los casos se obtienen mezclas de productos de monoacoplamiento y acoplamiento cruzado doble.[124,125] Con motivo de minimizar esta falta de regioselectividad y aprovechando la capacidad *orto*-directora de grupos protectores como el grupo bencilo (Bn) y dimetilsulfamoilo (SO_2NMe_2), se estudió la reacción de ácidos borónicos sobre 4,5-diyodoimidazoles.[125c] Los mejores resultados se obtuvieron con el grupo protector bencilo empleando 4 equivalentes de ácido borónico, proporcionando únicamente el producto el acoplamiento cruzado doble, mientras que el empleo de 2 equivalentes de ácido borónico en todos los casos dio lugar a la mezcla de producto de monoacoplamiento y producto de acoplamiento doble en rendimientos similares, demostrando la baja regioselectividad existente entre las posiciones C5 y C4 (Esquema 51).

Esquema 51



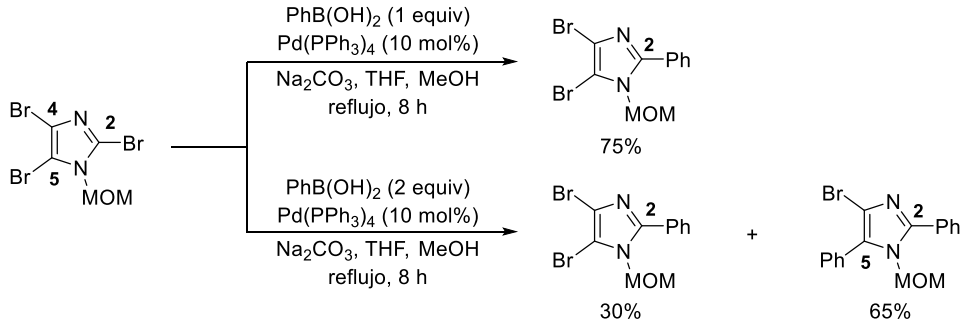
En el caso de trihaloimidazoles, las reacciones de acoplamiento cruzado transcurren selectivamente sobre la posición C2. No obstante, cuando se trata de funcionalizar selectivamente las posiciones C5 o C4, la regioselectividad disminuye considerablemente, obteniendo mezclas de productos. Uno de los primeros estudios sobre regioselectividad de trihaloimidazoles se llevó a cabo durante la síntesis de los alcaloides marinos Nortopsentin A-D, empleando ácidos borónicos como nucleófilos.[126] La reacción de 1-metoximetil-2,4,5-tribromoimidazol con una cantidad

125 (a) Carver, D. S.; Lindell, S. D.; Saville-Stones, E. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14481. (b) Schumacher, R.W.; Davidson, B. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 935. (c) Dobler, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7115. (d) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1181.

126 Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831.

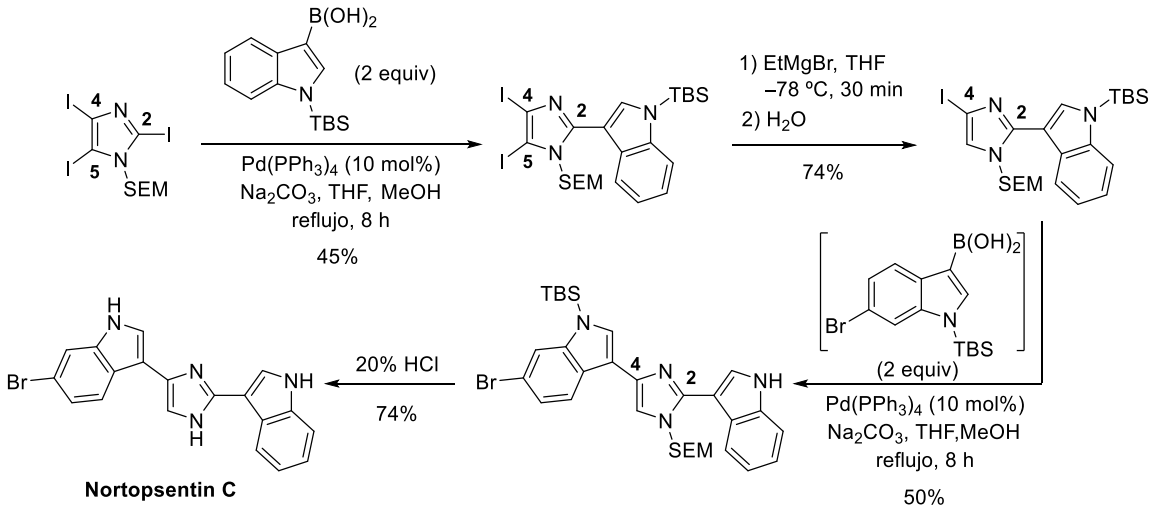
equimolar de ácido fenilborónico en presencia de $Pd(PPh_3)_4$, dio lugar al producto de monoacoplamiento 4,5-dibromo-1-metoximetil-2-fenilimidazol (Esquema 52). Sin embargo, al aumentar la cantidad de ácido fenilborónico (2 equivalentes) y prolongar el tiempo de reacción, se obtuvo una mezcla de producto de monoacoplamiento y diacoplamiento en C2 y C5 (Esquema 52).

Esquema 52



A la vista de este resultado, los autores decidieron estudiar la reactividad de los ácidos borónicos con el 2,4,5-triyodoimidazol.[126] La reacción de 2 equivalentes del ácido 3-indolil borónico con el 1-[(2-(trimetilsili)etoxi)metil]-2,4,5-triyodoimidazol, permitió la incorporación selectiva del grupo indol en la posición C2. Con el objetivo de introducir selectivamente otro grupo indol en la posición menos reactiva C4, se eliminó el yodo en la posición C5 mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio y la posterior reacción con el ácido 3-indolilborónico, condujo al alcaloide marino Nortopsentin C en un rendimiento global del 12% (Esquema 53).

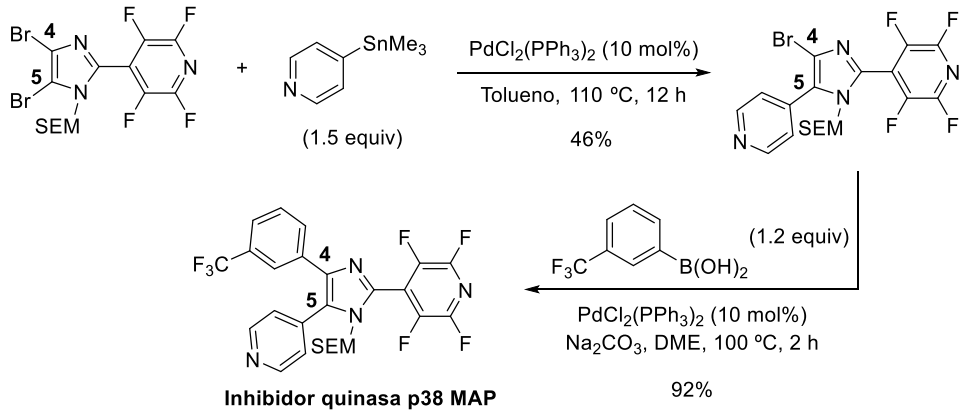
Esquema 53



Posteriormente, se consiguió la introducción selectiva de dos sustituyentes distintos en las posiciones C5 y C4 del anillo de imidazol mediante la combinación de

organometálicos de estaño y ácidos borónicos, confirmando la regioselectividad de las reacciones de acoplamiento cruzado por la posición C5 frente a la C4.[121,127] Así, la reacción del 4-[4,5-dibromo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il]-2,3,5,6-tetrafluoropiridina con la 4-(trimetilestannil)piridina en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$, permitió obtener el derivado 5-piridinilimidazol con elevada selectividad y en moderado rendimiento (Esquema 54). A continuación, la reacción con el ácido 3-trifluorometilfenilborónico en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$, proporcionó el imidazol trisustituido, que actúa como inhibidor de la quinasa p38 MAP y se emplea en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas.[127]

Esquema 54

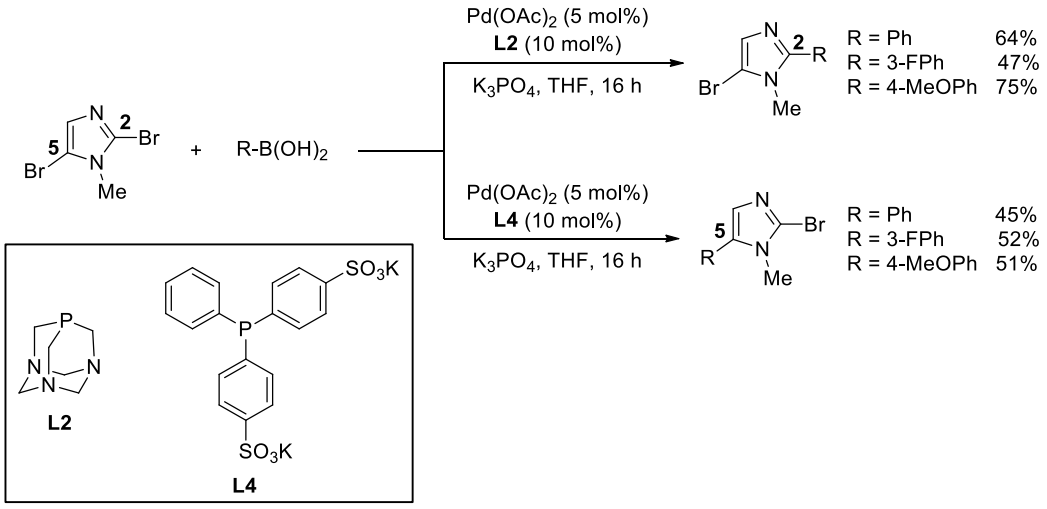


Más recientemente, continuando con el estudio de la regioselectividad de las reacciones de acoplamiento cruzado, se logró introducir selectivamente grupos arilo ricos y pobres en electrones en la posición menos reactiva C5 del 2,5-dibromo-1-metilimidazol.[128] La clave de la regioselectividad en C2/C5 radica en el empleo del catalizador $Pd(OAc)_2$ (5 mol%) en presencia de ligandos fosfina adecuados como la 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano (**L2**), que permite el acoplamiento selectivo en C2 o el ligando 4,4'-(fenilfosfinedil)dibencenosulfonato potásico (**L4**) que favorece el ataque sobre la posición C5 del 2,5-dibromo-1-metilimidazol (Esquema 55), obteniéndose de manera regioselectiva los productos de monoacoplamiento en C2 y C5 correspondientes como productos mayoritarios.

Esquema 55

127 Revesz, L.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Wolf, R.; Zimmerlin, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2109.

128 Strotman, N. A.; Chobanian, H. R.; He, J.; Guo, Y.; Dormer, P. G.; Jones, C. M.; Steves, J. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1733.

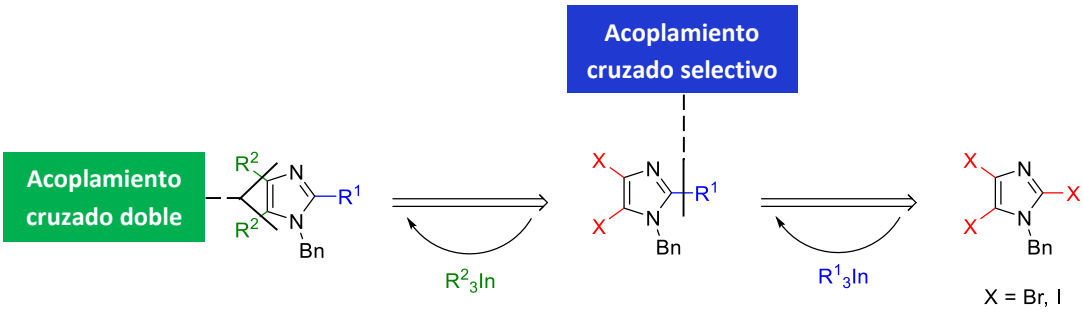


De manera general, la funcionalización de imidazoles 2,4,5-trihalogenados mediante reacciones de acoplamiento cruzado presentan una elevada selectividad por la posición C2,[126] únicamente modulable en el caso de imidazoles 2,5-dihalogenados mediante el empleo de ligandos fosfina adecuados.[128] En cuanto a la selectividad entre las posiciones menos reactivas C5 y C4, tanto los ácidos borónicos como los organometálicos de estaño presentan una eficiencia moderada, obteniendo en la mayoría de los casos los productos correspondientes al acoplamiento cruzado doble (Esquema 52).[127b]

3.3. Resultados y discusión.

Como se comentó al inicio de la presente Tesis Doctoral, el primer objetivo planteado fue el estudio de la reactividad y selectividad de los organometálicos de indio en reacciones de acoplamiento cruzado con 2,4,5-trihaloimidazoles, con el propósito de desarrollar un método que permita obtener imidazoles 2,4,5-trisustituidos con más de un grupo sustituyente distinto y, además, comprobar la utilidad sintética del mismo llevando a cabo la síntesis del compuesto bioactivo Neurodazina (Esquema 56). El interés del objetivo se relaciona con los escasos antecedentes de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio sobre imidazoles trihalogenados, siendo incluso necesaria la combinación de dos organometálicos de diferente naturaleza para obtener el anillo heterocíclico nitrogenado polisustitiuido.[127]

Esquema 56



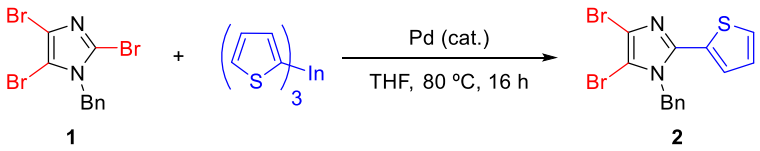
3.3.1. Estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con 2,4,5-trihaloimidazoles.

Para el estudio de la reactividad de los organometálicos de indio sobre 2,4,5-trihaloimidazoles, inicialmente se escogió como electrófilo el 1-benzil-2,4,5-tribromoimidazol (**1**), que se preparó a partir del 2,4,5-tribromoimidazol comercial siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.[123c]

En primer lugar, se estudiaron las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado selectiva sobre 1-benzil-2,4,5-tribromoimidazol (**1**). La preparación de los organometálicos de indio(III) se llevó a cabo a partir del compuesto aromático o heteroaromático correspondiente por reacción de metalación directa o intercambio halógeno-metal con *n*-Buli a baja temperatura (–78 ºC, 30 minutos) seguido de una reacción de transmetalación con $InCl_3$ a baja temperatura (–78 ºC, 30 minutos). En base a los estudios previos de este grupo de investigación en

reacciones de acoplamiento cruzado selectivas heteroarilo-heteroarilo,[77–79] se seleccionó el tri(tiofen-2-il)indio como nucleófilo. En cuanto al complejo de paladio, se seleccionó el $PdCl_2(PPh_3)_2$, ya que ha demostrado ser efectivo en la formación de enlaces C(sp^2)–C(sp^2) con organometálicos de indio(III).[69b,73a] De este modo, sobre una disolución de **1** y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mol%) en THF seco, inicialmente se añadió un 40 mol% de tri(tiofen-2-il)indio y se calentó a reflujo. Tras 16 horas de reacción a 80 ºC se obtuvo el 1-bencil-4,5-dibromo-2-(tiofen-2-il)-1*H*-imidazol (**2**) en un rendimiento del 38%, recuperándose el compuesto de partida inalterado (Tabla 1, entrada 1). En vista de este resultado, se llevó a cabo la reacción de 1-bencil-2,4,5-tribromo-1*H*-imidazol con un 50 mol% de tri(tiofen-2-il)indio, obteniéndose el producto **2** en un rendimiento del 59% (Tabla 1, entrada 2). El empleo de otros catalizadores de paladio como el $PdCl_2$(dppf), proporcionó el compuesto **2** en un rendimiento similar (52%, Tabla1, entrada 3), mientras que el empleo de $Pd(PPh_3)_4$ dio lugar al producto de monoacoplamiento **2** en un rendimiento del 80% (Tabla 1, entrada 4).

Tabla 1. *Estudio de las condiciones de reacción de acoplamiento cruzado de 1-bencil-2,4,5-tribromoimidazol con tri(tiofen-2-il)indio bajo catálisis de paladio.*



Entrada	Catalizador (5 mol%)	R_3In (mol%)	Rendimiento (%)
1	$PdCl_2(PPh_3)_2$	40	38 (55)[a]
2	$PdCl_2(PPh_3)_2$	50	59 (34)[a]
3	$PdCl_2$(dppf)	50	52 (41)[a]
4	$Pd(PPh_3)_4$	50	80 (12)[a]

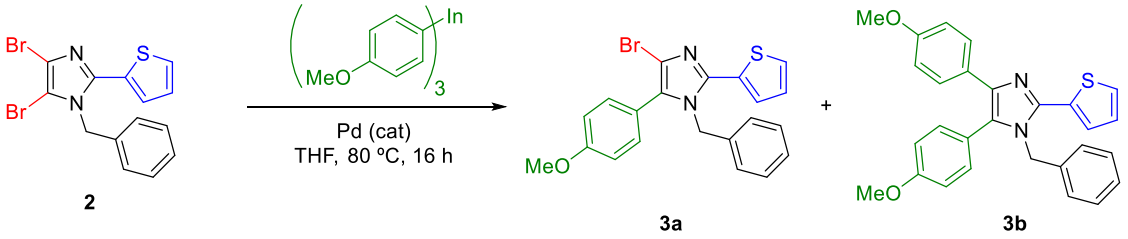
[a] Compuesto de partida recuperado.

Tras esta primera reacción de acoplamiento cruzado selectivo y considerando la baja selectividad mostrada por otros compuestos organometálicos frente a las posiciones C4 y C5 del anillo de imidazol, se decidió estudiar la reactividad de los triorganoíndicos con el compuesto de monoacoplamiento **2**. Inicialmente, la reacción de un 50 mol% del tri(4-metoxifenil)indio con **2** en presencia del catalizador $Pd(PPh_3)_4$ en THF, proporcionó tras 18 horas a 80 ºC, el producto de monoacoplamiento **3a** en un rendimiento inferior al 20% determinado por RMN-^{1}H, junto con mezcla de compuesto de partida sin reaccionar y producto de acoplamiento cruzado doble (**3b**, Tabla 2, entrada 1). A la vista de este resultado, bajo las mismas condiciones de reacción, se

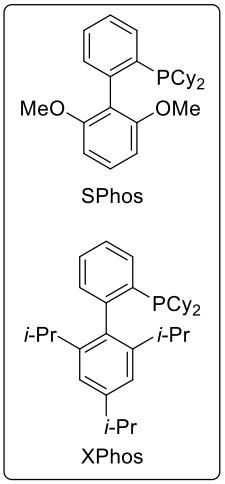
ensayó la reacción en presencia de otros catalizadores de paladio como $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2$(dppf) obteniéndose resultados similares (Tabla 2, entradas 2 y 3).

De manera similar, el empleo de $Pd(OAc)_2$ y $Pd_2(dba)_3$ en presencia de los ligandos SPhos y XPhos, condujeron a la misma mezcla de productos (Tabla 2, entradas 4–7). En vista de estos resultados, se decidió emplear un 100 mol% de triorganoíndico, bajo las mismas condiciones de reacción, obteniéndose una mezcla de 1-bencil-4-bromo-5-(4-metoxifenil)-2-(tiofen-2-il)-1*H*-imidazol (43%, **3a**) y 1-bencil-4,5-bis(4-metoxi- fenil)-2-(tiofen-2-il)-1*H*-imidazol (51%, **3b**, Tabla 2, entrada 8). Al aumentar la cantidad de organometálico de indio hasta un 120 mol% siguiendo las condiciones experimentales descritas, se obtuvo una mezcla de **3a** y **3b** en rendimientos muy similares (Tabla 2, entrada 9). Estos resultados nos llevaron a descartar el 1-bencil-2,4,5-tribromoimidazol (**1**) como electrófilo para llevar a cabo el estudio de la selectividad y reactividad de los organometálicos de indio sobre el anillo de imidazol.

Tabla 2. *Estudio de la reacción de acoplamiento cruzado de 1-bencil-4,5-dibromo-2-(tiofen-2-il)-1H-imidazol con tri(4-metoxifenil)indio bajo catálisis de paladio.*



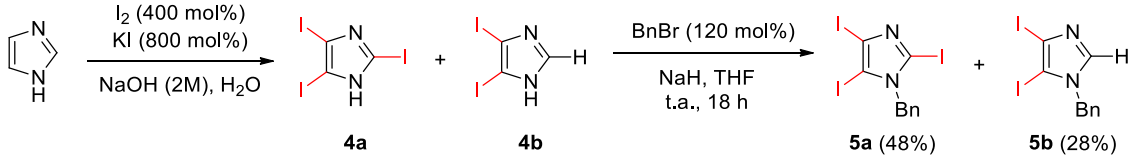
Entrada	Catalizador (5 mol%)	Ligando (10 mol%)	R_3In (mol%)	Rendimiento (%) 2	3a	3b
1	$Pd(PPh_3)_4$	–	50	58	18	12
2	$PdCl_2(PPh_3)_2$	–	50	73	10	6
3	$PdCl_2$(dppf)	–	50	62	15	10
4	$Pd(OAc)_2$	SPhos	50	42	28	15
5	$Pd(OAc)_2$	XPhos	50	40	31	19
6	$Pd_2(dba)_3$[a]	SPhos	50	51	22	17
7	$Pd_2(dba)_3$[a]	XPhos	50	47	28	18
8	$Pd(PPh_3)_4$	–	100	–	43	51
9	$Pd(PPh_3)_4$	–	120	–	38	55



[a] 2.5 mol% de catalizador.

Teniendo en cuenta el carácter π-excedente del anillo de imidazol se escogió como electrófilo el 2,4,5-triyodoimidazol,[125b,126] siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.[129] El tratamiento de imidazol con yodo en presencia de yoduro potásico y una disolución 2M de NaOH en agua, proporcionó, después de 21 horas de reacción a temperatura ambiente, una mezcla inseparable de 4,5-diyodoimidazol (**4a**) y 2,4,5-triyodoimidazol (**4b**) (Esquema 57). El posterior tratamiento de la mezcla de **4a** y **4b** con cloruro de bencilo bajo las mismas condiciones descritas con anterioridad,[123c] proporcionó la mezcla de 1-bencil-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (**5a**) y 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5b**) en un redimiento del 28% y 48% respectivamente, que fue separada por cromatografía (Esquema 57).

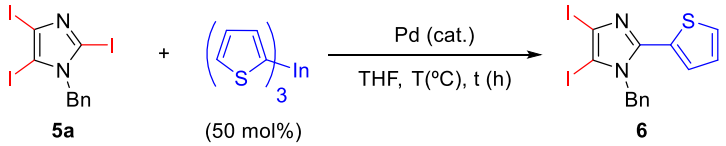
Esquema 57



Con la finalidad de estudiar la selectividad de las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio con 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**), se escogió de nuevo como organometálico de indio el tri(tiofen-2-il)indio (50 mol%) y se ensayó la reacción con los mismos catalizadores de paladio empleados para el electrófilo **1** (Tabla1, página 66). De este modo, sobre una disolución de **5a** y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mol%) en THF seco, se añadió una disolución de tri(tiofen-2-il)indio (50 mol%) y se calentó a reflujo. Tras 16 horas de reacción, se obtuvo el producto de acoplamiento cruzado selectivo **6** en un rendimiento del 75% (Tabla 3, entrada 1). El empleo de $PdCl_2$(dppf) disminuyó ligeramente el rendimiento de la reacción (58%, Tabla 3, entrada 2), mientras que con el $Pd(PPh_3)_4$ se obtuvo un rendimiento del 83% (Tabla 3, entrada 3). El uso de $Pd(OAc)_2$ y $Pd_2(dba)_3$ en presencia de los ligandos SPhos y XPhos, a temperatura ambiente y 80 ºC, condujo al producto de acoplamiento cruzado selectivo **6** en moderados rendimientos (15-65%, Tabla 3, entradas 4-9).

129 Iddon, B.; Lim, B. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 735.

Tabla 3. *Estudio de las condiciones de reacción de acoplamiento cruzado de 1-bencil-2,4,5-triyodoimidazol con tri(tiofen-2-il)indio bajo catálisis de paladio.*



5a (50 mol%) **6**

Entrada	Catalizador (5 mol%)	Ligando (10 mol%)	T(ºC)	Rendimiento (%)
1	$PdCl_2(PPh_3)_2$	–	80	75 (16)[b]
2	$PdCl_2(dppf)$	–	80	58 (32)[b]
3	$Pd(PPh_3)_4$	–	80	83 (6)[b]
4	$Pd(OAc)_2$	SPhos	80	30 (61)[b]
5	$Pd(OAc)_2$	XPhos	80	39 (56)[b]
6	$Pd_2(dba)_3$[a]	SPhos	t.a.	28 (66)[b]
7	$Pd_2(dba)_3$[a]	SPhos	80	55 (38)[b]
8	$Pd_2(dba)_3$[a]	XPhos	t.a.	15 (81)[b]
9	$Pd_2(dba)_3$[a]	XPhos	80	65 (21)[b]

[a] 2.5 mol% de catalizador. [b] Sustrato de partida recuperado en %.

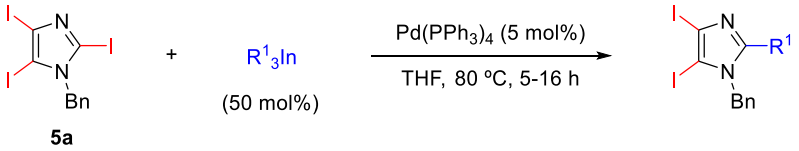
Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se exploró la versatilidad de la reacción de acoplamiento cruzado sobre el 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**) con otros organometálicos de indio(III). De este modo, se ensayó la reacción de **5a** con tri(furan-2-il)indio (50 mol%) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), proporcionando después de 5 horas a 80 ºC, el producto de acoplamiento cruzado selectivo **7** en un rendimiento del 83% (Tabla 4, entrada 2). La reacción de acoplamiento cruzado de **5a** con una especie de indio heteroaromática más voluminosa, como el tri(5-feniltiofen-2-il)indio, bajo las mismas condiciones de reacción, dio lugar tras 16 horas de reacción, al producto de monoacoplamiento **8** en un rendimiento del 79% (Tabla 4, entrada 3). Por otro lado, se decidió comprobar la eficacia de la reacción con organometálicos de indio arílicos, haciendo reaccionar el tri(4-metoxifenil)indio (50 mol%) con **5a**, que después de 12 horas de reacción, proporcionó el producto de acoplamiento selectivo **9** en un rendimiento del 78% (Tabla 4, entrada 4). A continuación, teniendo en cuenta la importancia de compuestos organofluorados,[130] decidimos incorporar en el anillo de imidazol el 4-fluorobenceno. La reacción de tri(4-fluorofenil)indio con **5a**, bajo las

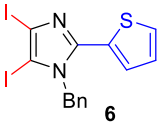
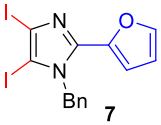
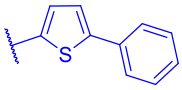
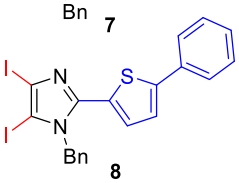
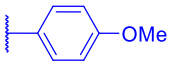
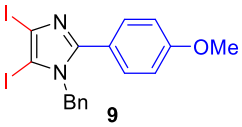
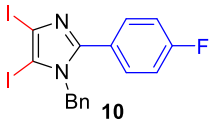
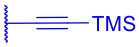
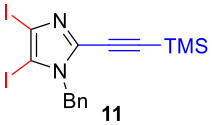
130 (a) Böhn, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637. (b) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.;Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.

condiciones de reacción descritas anteriormente, condujo al producto de monoacoplamiento **10** en un rendimiento del 83% (Tabla 4, entrada 5).

En un paso más por conocer el alcance de la metodología desarrollada, se estudió la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) alquinílicos. De este modo, la reacción de **5a** con tri[(trimetilsilil)etinil]indio (50 mol%), tras 16 horas de reacción a 80 ºC en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), condujo al producto de monoacoplamiento **11** en un rendimiento del 57% (Tabla 4, entrada 6). Este resultado es similar a los descritos para las reacciones de Stille[126] y Sonogashira[127] con imidazoles monohalogenados.

Tabla 4. *Reacción de acoplamiento cruzado selectivo de organometálicos de indio(III) con 1-bencil-2,4,5-triyodoimidazol (**5a**) bajo catálisis de paladio.*



Entrada	R^1	Producto	Rendimiento (%)
1		 **6**	84
2		 **7**	83
3		 **8**	79
4		 **9**	78
5		 **10**	83
6		 **11**	57

Los resultados obtenidos resumidos en la Tabla 4 (entradas 1–6), muestran la eficiencia de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) sobre el 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**) bajo catálisis de paladio, permitiendo introducir selectivamente grupos arilos, heteroarilos y alquinílico en la posición C2 del

anillo de imidazol en buenos rendimientos (60-84%). Además, las reacciones transcurren bajo condiciones relativamente suaves y con elevada economía atómica, transfiriéndose los tres grupos orgánicos unidos al indio, a pesar del carácter π-excedente del anillo de imidazol.

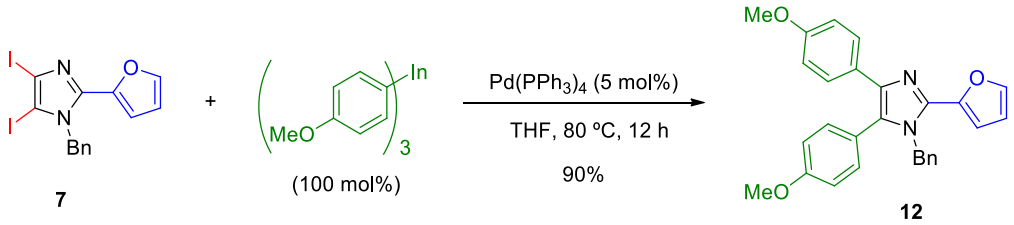
3.3.2. Reacciones de acoplamiento cruzado doble con 4,5-diyodoimidazoles 2-sustituidos.

La siguiente etapa a afrontar fue el estudio de la reactividad de las posiciones C5 y C4 de los productos de monoacoplamiento obtenidos. Los resultados obtenidos empleando el 1-bencil-4,5-dibromo-2-(tiofen-2-il)-1*H*-imidazol (**2**) como electrófilo en la reacción de acoplamiento cruzado (Tabla 2, página 65), demostraron la baja selectividad de los organometálicos de indio por las posiciones bromadas C4 y C5, por lo que se decidió comprobar si la selectividad de los organometálicos de indio mejoraba modificando la calidad del grupo saliente.

Inicialmente, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado selectiva sobre el 4,5-diyodoimidazol **7**, empleando como nucleófilo el tri(4-metoxifenil)indio (50 mol%). Después de 12 horas a 80 ºC en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), se obtuvo una mezcla de producto de acoplamiento doble en C4 y C5 junto con el producto de monoacoplamiento en C5 en proporción 2:1 (determinado por RMN-^{1}H). En vista de la baja selectividad, nuestra investigación se centró en la reacción de acoplamiento cruzado doble sobre las posiciones C5 y C4, con el fin de sintetizar compuestos de alto valor añadido.

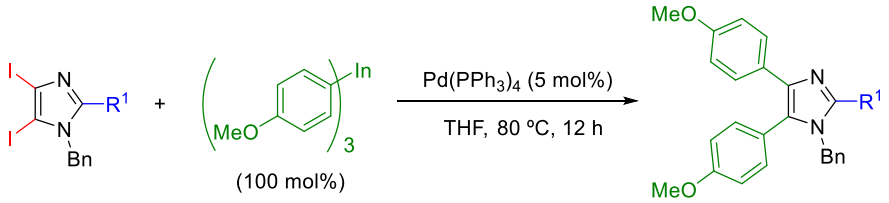
Con objeto de obtener el acoplamiento doble en C4 y C5, se llevó a cabo la reacción empleando diferentes cantidades del organoíndico. El empleo de un 80 mol% de tri(4-metoxifenil)indio proporcionó una mezcla de producto de monoacoplamiento y producto de acoplamiento doble, mientras que el empleo de un 100 mol% del triorganoíndico, condujo exclusivamente al producto de acoplamiento cruzado doble **12** en un rendimiento del 90% (Esquema 58).

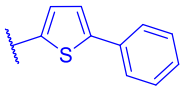
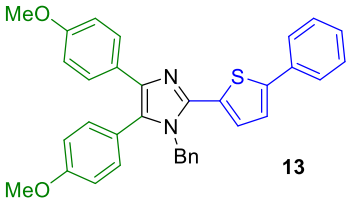
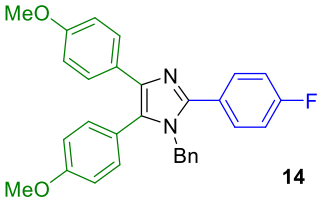
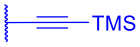
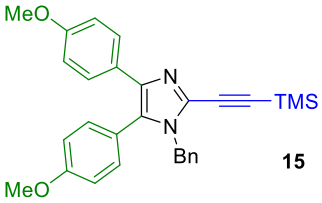
Esquema 58



Una vez optimizadas las condiciones de reacción para el acoplamiento cruzado doble sobre el imidazol **7**, se decidió ensayar la reacción con los productos de monoacoplamiento **8**, **10** y **11** bajo las mismas condiciones de reacción descritas y empleando un 100 mol% de tri(4-metoxifenil)indio. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5, observándose que en todos los casos se obtiene el imidazol 2,4,5-trisustituido en buenos rendimientos (67%–87%, entradas 1-3).

Tabla 5. *Reacción de acoplamiento cruzado doble de tri(4-metoxifenil)indio con diferentes electrófilos bajo catálisis de paladio.*



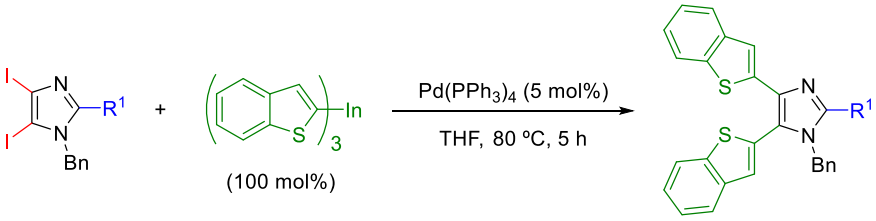
Entrada	R^1	Producto	Rendimiento (%)
1	 **8**	 **13**	80
2	 **10**	 **14**	87
3	 **11**	 **15**	67

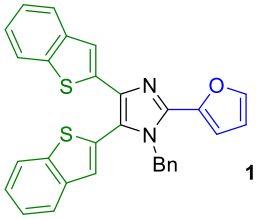
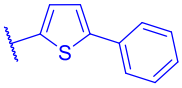
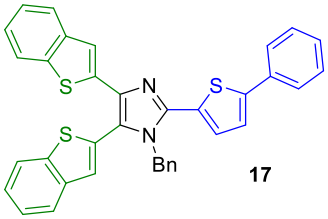
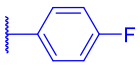
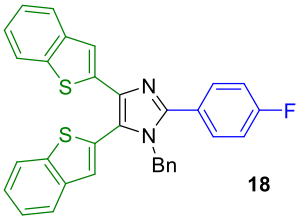
Con el fin de extender la aplicabilidad de la metodología desarrollada, se ensayó la reacción de acoplamiento cruzado doble con organometálicos de indio heteroarílicos. El grupo benzo[*b*]tiofeno se encuentra presente en un gran número de moléculas orgánicas con importantes propiedades antiinflamatorias, antibióticas y anticancerígenas,[131] por lo que se decidió incorporar al anillo de imidazol dicha unidad heteroaromática. La reacción de tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (100 mol%) con **7** en

131 (a) Flynn, B. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 651. (b) Clouser, C. L.; Chauhan, J.; Bess, M. A.; van Oploo, J .L.; Zhou, D.; Dimick-Gray, S.; Mansky, L. M.; Patterson, S. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6642. (c) Yamauchi, T.; Shibahara, F.; Murai, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2945.

presencia de un 5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$, después de 5 horas a 80 ºC proporcionó el producto de acoplamiento doble **16** en un rendimiento del 87% (Tabla 6, entrada 1). De manera análoga, la reacción de tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (100 mol%) con los electrófilos **8** y **10**, también proporcionó los correspondientes productos de acoplamiento cruzado doble **17** y **18** en buenos rendimientos (89–98%, Tabla 6, entradas 2 y 3).

Tabla 6. *Reacción de acoplamiento cruzado doble de tri(benzo[b]tiofen-2-il)indio con diferentes electrófilos bajo catálisis de paladio.*

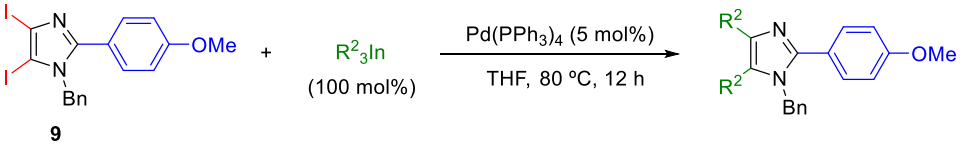


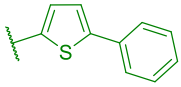
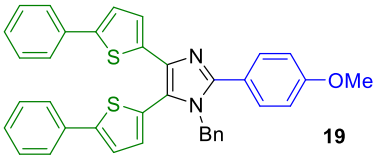
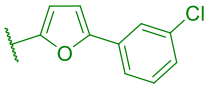
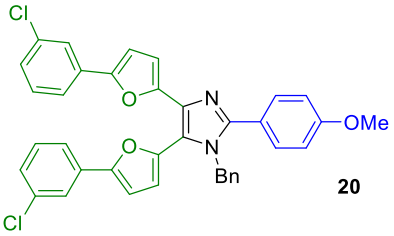
Entrada	R^1	Producto	Rendimiento (%)
1	 **7**	 **16**	87
2	 **8**	 **17**	89
3	 **10**	 **18**	98

A continuación, también se estudió la reactividad de organometálicos de indio heteroarílicos funcionalizados. De este modo, se hizo reaccionar el tri(5-feniltiofen-2-il)indio (100 mol%) con el compuesto **9** en presencia de un 5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$, que tras 12 horas a 80 ºC condujo al imidazol trisustituido **19** en un rendimiento del 68% (Tabla 7, entrada 1). Análogamente, la reacción de acoplamiento cruzado doble también se ensayó con tri[2-(3-clorofenil)furan-5-il]indio, preparado a partir del 2-(3-clorofenil)furano por metalación directa con *n*-BuLi a –20 ºC durante 1 hora y posterior transmetalación con $InCl_3$ a baja temperatura (–20 ºC, 1 hora). La reacción

con el electrófilo **9**, bajo las mismas condiciones de reacción descritas, proporcionó el producto **20** en un rendimiento del 92% (Tabla 7, entrada 2).

Tabla 7. *Reacción de acoplamiento cruzado doble de triorganoíndicos heteroaromáticos funcionalizados con el electrófilo **9** bajo catálisis de paladio.*



Entrada	R^2	Producto	Rendimiento (%)
1		 **19**	68
2		 **20**	92

A la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que la reacción de acoplamiento cruzado doble con triorganoíndicos aromáticos y heteroaromáticos bajo catálisis de paladio, transcurre de manera eficiente y en buenos rendimientos (68–98%). Las reacciones transcurren bajo condiciones relativamente suaves, transfiriéndose al electrófilo los tres grupos (arílico y heteroarílicos) unidos al indio.

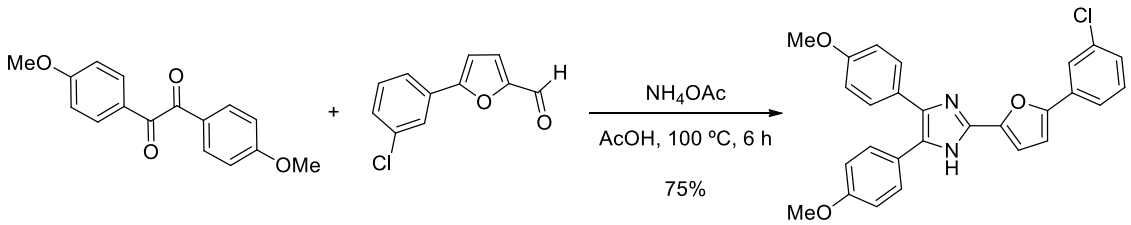
3.3.3. Síntesis de Neurodazina.

Después de haber estudiado y establecido las condiciones experimentales óptimas para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado selectiva y doble de organometálicos de indio(III) con 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**), nos propusimos demostrar la utilidad sintética de la metodología desarrollada, llevando a cabo la síntesis del compuesto bioactivo Neurodazina. Esta molécula de pequeño tamaño basada en el anillo de imidazol, es capaz de inducir específicamente la producción de neuronas (neurogénesis) a partir del tejido muscular humano y fue sintetizada en el año 2007 por el grupo del profesor Shin (Universidad de Yonsei, Korea) mediante una reacción clásica de ciclocondensación (Esquema 59).[132] Debido a

132 Williams, D. R.; Lee, M.-R.; Song, Y.-A.; Ko, S.-K.; Kim, G.-H.; Shin, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9258.

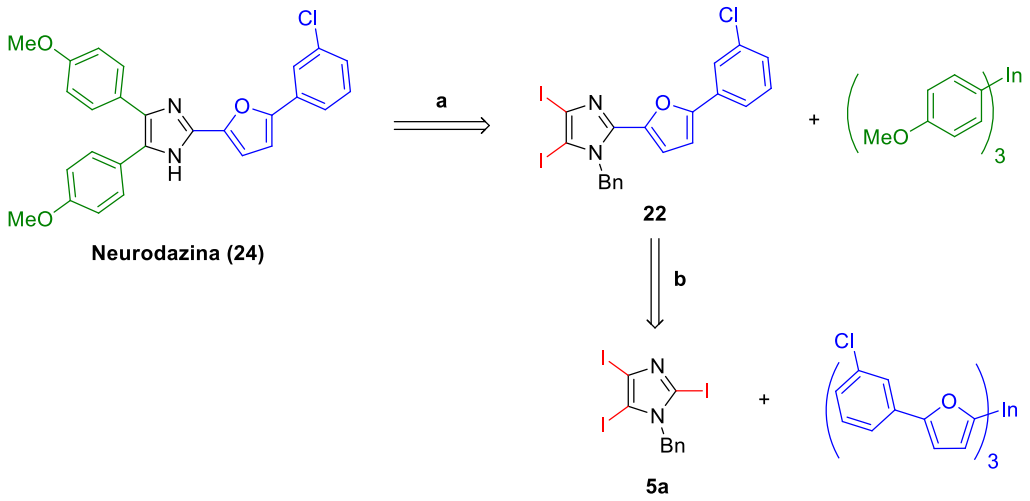
que en la actualidad el origen de enfermedades como la demencia, el Parkinson o el Alzheimer es desconocido y no tienen cura definitiva, la aparición de moléculas de pequeño tamaño como Neurodazina, capaz de producir tejido neuronal a partir de otros tejidos, supone una nueva alternativa al tratamiento tradicional de este tipo de enfermedades neurodegenerativas.[133]

Esquema 59



Teniendo en cuenta que los grupos 4-metoxifenilo y 2-(3-clorofenil)furano son los elementos estructurales que constituyen el esqueleto de Neurodazina y la eficiencia mostrada por los organometálicos de indio para formar enlaces carbono-carbono sobre el anillo de imidazol, la síntesis del compuesto bioactivo Neurodazina (**24**), se planteó en base al esquema retrosintético mostrado en el Esquema 60, cuyas etapas clave son: (**a**) generación de dos enlaces carbono-carbono iguales sobre las posiciones C5 y C4 del anillo de imidazol y (**b**) incorporación selectiva del grupo 2-(3-clorofenil)furano en la posición C2 del 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**).

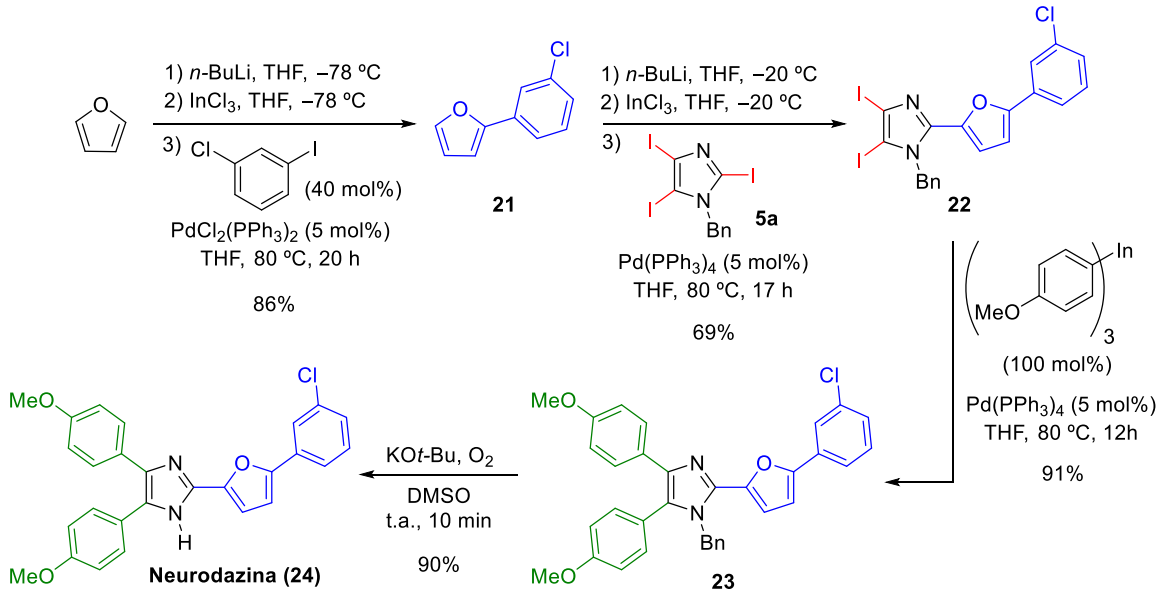
Esquema 60



133 (a) Williams, D. R.; Kim, G.-H.; Lee, M.-R.; Shin, I. *Nat. Protoc.* **2008**, *3*, 835. (b) Kim, G.-H.; Halder, D.; Park, J.; Namkung, W.; Shin, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9271. (c) Halder, D.; Kim, G.-H.; Shin, I. *Mol. BioSyst.* **2015**, *11*, 2727.

De acuerdo con el esquema retrosintético, el primer objetivo en la síntesis de Neurodazina fue la preparación del 2-(3-clorofenil)furano (**21**, Esquema 61). Para ello se hizo reaccionar el compuesto comercial 3-cloroyodobenceno con el tri(furan-2-il)indio (40 mol%) en presencia del catalizador $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mol%), obteniendo después de 20 horas a reflujo el producto de acoplamiento **21** en un rendimiento del 86% (Esquema 61). A continuación, la reacción de tri[2-(3-clorofenil)furan-5-il]indio con **5a** en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), proporcionó después de 17 horas a 80 °C al producto de acoplamiento cruzado selectivo **22** en un rendimiento del 69%. Seguidamente, el producto de monoacoplamiento **22** se hizo reaccionar con el tri(4-metoxifenil)indio (100 mol%) en presencia de un 5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$, que tras 12 horas a reflujo proporcionó Neurodazina protegida **23** (91%). Para la desprotección del grupo bencilo, inicialmente se probaron métodos convencionales como la hidrogenación catalítica, empleando como catalizador un 10% de Pd/C en presencia de metanol[134] o utilizando el 1,4-ciclohexadieno como fuente de hidrógeno en presencia del mismo catalizador de Pd/C (10%).[135] En ambos casos los resultados no fueron satisfactorios, recuperándose el sustrato de partida sin reaccionar. Afortunadamente, siguiendo el protocolo de desprotección oxidante establecido por el grupo de la profesora Deaton-Rewolinski (Universidad de California, USA)[136] basado en el empleo de DMSO y *t*-butóxido potásico en presencia de oxígeno, se consiguió la desprotección eficiente y rápida del grupo bencilo, obteniendo Neurodazina (**24**) en un rendimiento excelente del 90% (Esquema 61).

Esquema 61

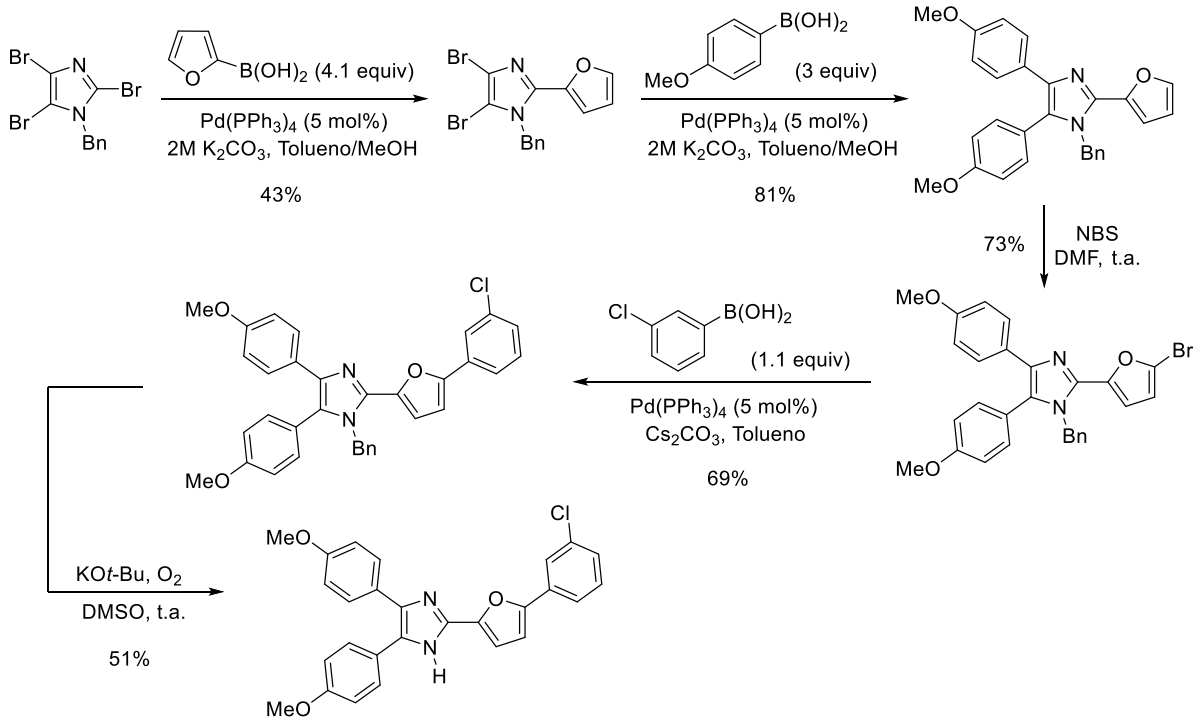


134 Shibahara, F.; Yamauchi, T.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8815.
135 Quinn, J. F.; Razzano, D. A.; Golden, K. C.; Gregg, B. T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6137.
136 Haddach, A. A.; Kelleman, A.; Deaton-Rewolinski, M. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 399.

De este modo, se sintetizó Neurodazina (**24**) mediante una secuencia de sólo cuatro etapas en un rendimiento global del 49% desde el sustrato de partida 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**), donde tres de las cuatro etapas involucran reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III), demostrando la eficiencia y utilidad de los triorganoíndicos para la síntesis de moléculas bioactivas.

Paralelamente al desarrollo de nuestra ruta sintética, el grupo del profesor Mihovilovic (Universidad de Viena, Austria) también llevó a cabo la síntesis de Neurodazina mediante reacciones de acoplamiento cruzado empleando ácidos borónicos (Esquema 62).[137] La reacción de 1-benzil-2,4,5-tribromoimidazol con ácido 2-furanilborónico (4.1 equivalentes) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), proporcionó el producto de monoacoplamiento en un 43%. A continuación, la reacción de 3 equivalentes del ácido 4-metoxifenilborónico con 2-furil-4,5-dibromoimidazol, dio lugar al imidazol 2,4,5-trisustituido (81%, Esquema 62). La posterior bromación del anillo de furano con NBS, seguido del tratamiento del producto obtenido con el ácido 3-clorofenilborónico (1.1 equivalentes) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), proporcionó Neurodazina protegida (69%). Finalmente, la desprotección del grupo bencilo dio lugar a Neurodazina en un rendimiento global del 9%, con un total de cinco etapas de reacción.

Esquema 62

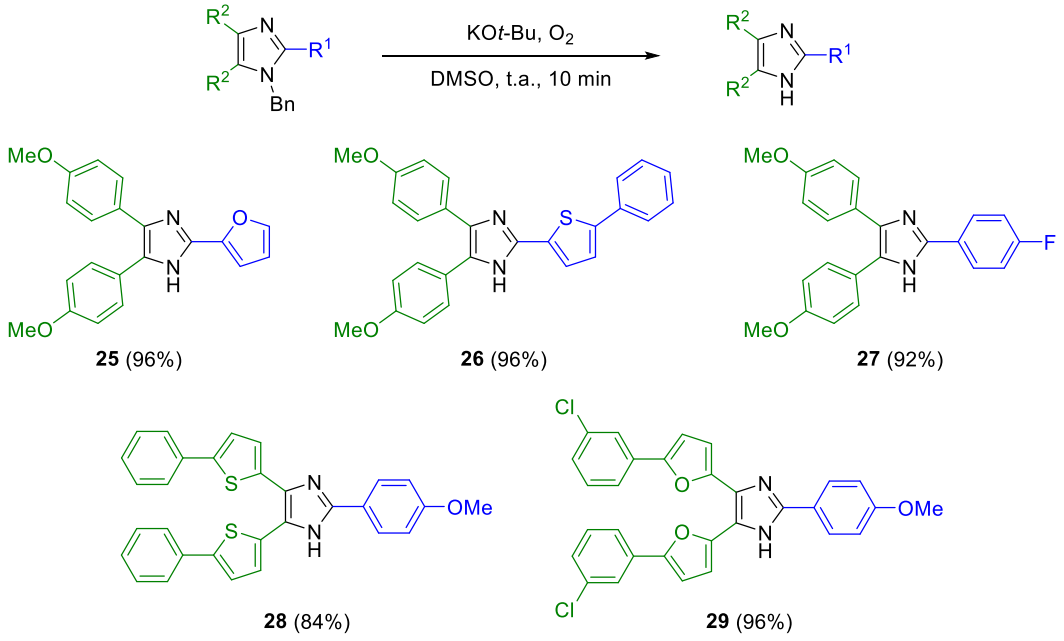


137 Recnik, L.-M.; El Hameid, M. A.; Haider, M.; Schürch, M.; Mihovilovic, M. D. *Synthesis* **2013**, *45*, 1387.

Comparando los resultados obtenidos por Mihovilovic *et al.* con la ruta sintética desarrollada en esta Tesis Doctoral, cabe señalar que el empleo de organometálicos de indio(III) permite obtener Neurodazina en tan sólo 4 etapas en un rendimiento global del 49%, frente a un rendimiento global del 9% y 5 etapas empleando ácidos borónicos.

Una vez obtenido con éxito el compuesto bioactivo Neurodazina, decidimos llevar a cabo la desprotección de algunos de los imidazoles 2,4,5-trisustituidos sintetizados previamente, con el objetivo de obtener información sobre la relación estructura-actividad. De este modo, siguiendo el protocolo de desprotección oxidante establecido por Deaton-Revolinski *et al.*,[136] el tratamiento de **12** (Esquema 58, página 69) con una disolución 1M de KO*t*-Bu en THF (0.47 mmol) en presencia de DMSO, proporcionó después de 10 minutos de burbujeo con O_2 el imidazol 2,4,5-trisustituido **25** en un buen rendimiento del 96% (Esquema 63). Cabe destacar que el derivado imidazólico **25** presenta actividad antiproliferativa en diferentes líneas celulares de tumores humanos (H460 y H1299 carcinoma de pulmón y MCF-7 carcinoma epitelial).[138] A continuación, se llevó a cabo la desprotección de los 1-bencil-1*H*-imidazoles 2,4,5-trisustituidos **13** y **14** (Tabla 5, entradas 1-2) y **19** y **20** (Tabla 7, entradas 1-2) bajo las mismas condiciones de reacción descritas, obteniéndose en todos los casos los imidazoles 2,4,5-trisustituidos desprotegidos en buenos rendimientos (84–96%, Esquema 63).

Esquema 63



138 Tseng, C.-H.; Li, C.-Y.; Chiu, C.-C.; Hu, H.-T.; Han, C.-H.; Chen, Y.-L.; Tzeng, C.-C. *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 697.

Con el propósito de conocer su actividad biológica, los compuestos preparados fueron enviados al Centro de Investigaciones Médicas de la Universidad de Santiago de Compostela (CiMUS). Más recientemente, y mediante un acuerdo de la Red Gallega de Investigación para el Desarrollo de Medicamentos (REGID) y la empresa farmacéutica Lilly, estos compuestos se han integrado en el programa Eli-Lilly Open Innovation Drug Discovery Program.

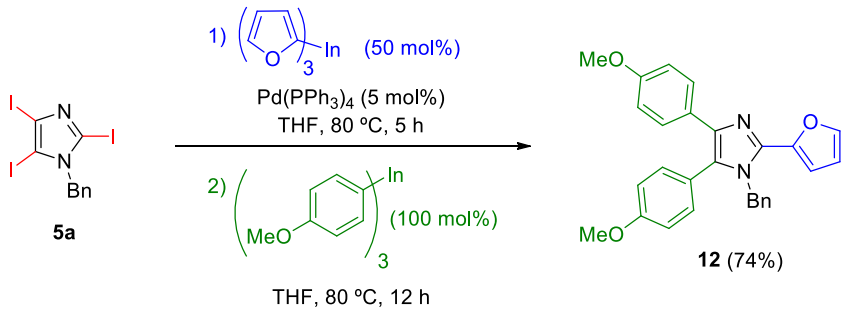
3.3.4. Síntesis de imidazoles trisustituidos mediante reacciones de acoplamiento secuencial *one-pot* con organometálicos de indio(III).

Una vez confirmada la viabilidad de esta ruta sintética, nos propusimos optimizar la eficiencia en la preparación de imidazoles 2,4,5-trisustituidos adaptando la síntesis por etapas a un protocolo *one-pot*. La posibilidad de llevar a cabo varias transformaciones en un único medio de reacción (proceso *one-pot*) resulta muy atractiva desde un punto de vista sintético, ya que reduce el consumo de disolventes y reactivos, además de minimizar las pérdidas de rendimiento asociadas con el aislamiento y purificación de intermedios en las reacciones secuenciales. Además este proceso también es ventajoso desde un punto de vista económico y medioambiental, ya que permite eliminar las etapas de purificación y aislamiento, reduciendo notablemente los costes, la toxicidad de los disolventes y la generación de residuos.[139] En este sentido los organometálicos de indio(III) han surgido como una herramienta eficaz para llevar a cabo procesos *one-pot*.[69] Animados por los buenos resultados obtenidos en este grupo de investigación, se planteó abordar el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* de organometálicos de indio sobre el 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**).

El primer ensayo se realizó utilizando como organometálico de indio el tri(furan-2-il)indio (50 mol%) y como catalizador el $Pd(PPh_3)_4$, condiciones para las que se habían observado buenos resultados en la reacción de monoacoplamiento con 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**). Después de 5 horas de reacción a reflujo se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf y se añadió un segundo organometálico de indio, el tri(4-metoxifenil)indio en un 100 mol%, obteniéndose tras 12 horas de reacción el producto de acoplamiento secuencial correspondiente (**12**, Esquema 64) en un rendimiento global del 74%.

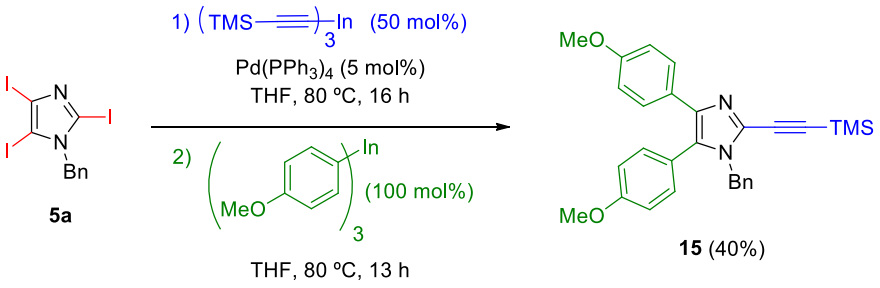
139 (a) Posner, G. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831. (b) Orita, A.; Yoshioca, N.; Struwe, P.; Beckman, A.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1355.

Esquema 64



De manera análoga, la reacción de acoplamiento cruzado secuencial añadiendo inicialmente tri[(trimetilsilil)etinil]indio (50 mol%) y posteriormente tri(4-metoxifenil) indio (100 mol%), en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), condujo al imidazol 2,4,5-trisustituido **15** en un rendimiento del 40% (Esquema 65), junto con una pequeña cantidad del producto resultante del monoacoplamiento **11** (12%, página 68).

Esquema 65

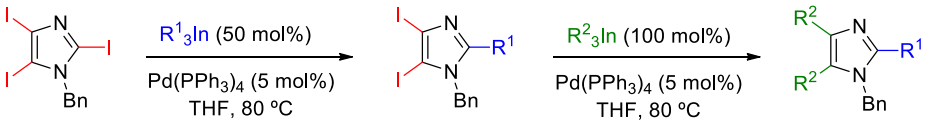


Los resultados obtenidos demuestran la eficiencia de los organometálicos de indio(III) en los procesos *one-pot*, permitiendo la formación de tres enlaces C–C en un mismo matraz de reacción sobre el 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**), sin la necesidad de añadir una cantidad adicional del $Pd(PPh_3)_4$ durante el segundo acoplamiento.

3.4. Conclusiones.

Del estudio de la reactividad de organometálicos de indio(III) con trihaloimidazoles bajo catálisis de paladio se puede concluir que:

- La reacción de acoplamiento cruzado selectiva de organometálicos de indio sobre 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**) permitió incorporar de manera eficiente sustituyentes arílicos, heteroarílicos y alquinílicos en la posición C2, obteniéndose 4,5-diyodoimidazoles 2-sustituidos en buenos rendimientos, empleando un 50 mol% de triorganoíndico.
- Una segunda reacción de acoplamiento cruzado doble permitió introducir dos grupos aromáticos y heteroaromáticos en las posiciones menos reactivas C5 y C4 del anillo de imidazol, empleando 100 mol% del organometálico de indio(III).



R^1 = aril, heteroaril, alquinil
R^2 = aril, heteroaril,

- El desarrollo de un protocolo *one-pot* condujo a imidazoles 2,4,5-trisustituidos en buenos rendimientos, sin la necesidad de añadir una cantidad adicional de catalizador durante el segundo acoplamiento.
- Se ha llevado a cabo la síntesis del imidazol bioactivo Neurodazina (**24**) en sólo cuatro etapas con un rendimiento global del 49%. Este resultado pone de manifiesto la utilidad de la metodología desarrollada y su potencial en la síntesis de compuestos con propiedades biológicas. Además, se ha demostrado que los organometálicos de indio(III) constituyen una alternativa eficaz para la síntesis de Neurodazina y para formar enlaces carbono-carbono frente a otros compuestos organometálicos.

3.5. Parte experimental.

3.5.1. Métodos generales.[140]

Las reacciones en disolventes apróticos se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón seco. Los disolventes empleados se purificaron y secaron según los procedimientos descritos,[141] y se destilaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a reflujo en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado. Los agentes desecados empleados fueron: Na/benzofenona para THF; Na para tolueno; y CaH_2 para $CHCl_3$.

Se empleó $InCl_3$ comercial (Alfa Aesar) con una pureza del 99.99%. Los reactivos comerciales se emplearon sin purificación previa, salvo en el caso de la piridina (ACS Reagent 99.0%, Sigma Aldrich) que se destilo desde CaH_2 y el 5-bromotiofeno-2-carboxialdehído (95%, Alfa Aesar) que se purificó mediante destilación con el horno de bolas (Buchi Glass Oven B-585) bajo las condiciones de P = 4.0 mbar y T = 153 ^{o}C. Los organometálicos *n*-BuLi (2.5 M en hexanos), *t*-BuLi (1.7 M en pentano), PhLi (1.9 M en dibutil eter) y *p*-$MeOC_6H_4MgBr$ (0.5 M en THF) fueron utilizados tras ser valorados por métodos conocidos.[142] El $Pd(PPh_3)_4$ se preparó a partir de $PdCl_2$, PPh_3 e hidrazina en DMSO bajo atmosfera de argón.[143]

Las reacciones a baja temperatura (–78 ^{o}C y –20 ^{o}C) se realizaron empleando baños de acetona enfriados con una sonda de refrigeración Cryocool-Inmersion Cooler CC-100 II de Neslab, mientras que para las reaccciones a 0 ^{o}C se utilizaron baños de agua-hielo.

Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron según las indicaciones de Still utilizando gel de sílice Merk 60 (230-400 mesh),[144] empleando disolventes comerciales (Panreac) de pureza apropiada. Para las cromatografías en capa fina (ccf) se utilizó placas de gel sílice de Macherey-Nagel DC-Fertigfolien Alugram Xtra Sil G/UV_{254}, visualizando las manchas bajo luz UV, o por revelado al calor tras la inmersión de la capa fina en una disolución de ácido fosfomolíbdico [6.05 g $H_3[P(Mo_3O_{10})_4]\cdot H_2O$ en EtOH (100 mL, 95%)].[145]

---

140 En este apartado 3.5.1. se describen los métodos generales para las tres partes en las que se divide esta memoria, por esta razón se detallan todos los disolventes y reactivos empleados durante la realización de esta Tesis Doctoral.

141 Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals;* Pergamon Pres; Oxford:Butterwoth-Heinemann, 1997.

142 Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nieloen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281.

143 Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1963**, *13*, 121.

144 Still, W. C.; Hahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

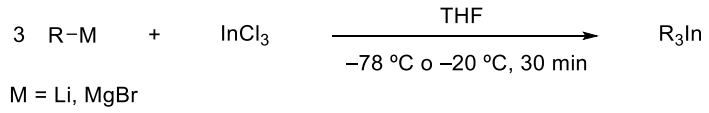
145 Harword, L. M.; Moody, C. J.; Percy, J. M. *Experimental Organic Chemistry;* Blackwell Science: Oxford, 1999; pág. 170.

Los puntos de fusión se midieron en un equipo Stuart Scientific SMP3 de Bibby y no están corregidos. Los espectros de RMN se realizaron en los Servicios de Apoio á Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña, y se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para ^{1}H y 75 MHz para ^{13}C) o en un Bruker Avance 500 (500 MHz para ^{1}H y 125 MHz para ^{13}C). Salvo indicación contraria, se empleó $CDCl_3$ como disolvente y como referencia interna las trazas de $CHCl_3$ que contiene el disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm, y las constantes de acoplamiento (*J*) en hercios (Hz).

Los espectros de masas se realizaron en el SAI, en un espectrómetro de sector magnético Thermo MAT95XP equipado con cromatógrafo de gases Thermo TraceGC para impacto electrónico de baja y alta resolución y en un espectrómetro de masas MALDI-TOF. Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro Bruker Vector 22.

3.5.2. Preparación de triorganoíndicos. Procedimiento general.[146]

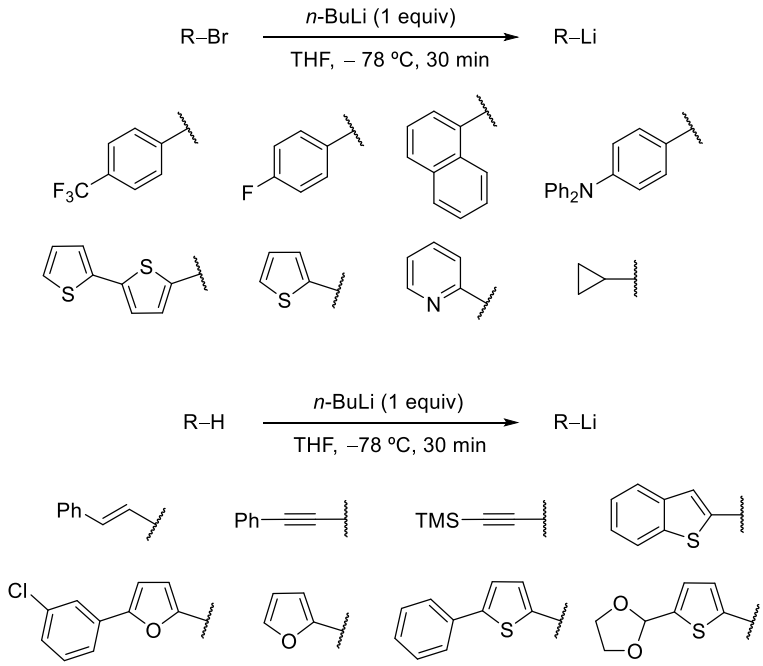
En un matraz de fondo redondo se introdujo $InCl_3$ (0.4-1.0 mmol) y bajo corriente positiva de argón se flameó ligeramente. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se añadió THF seco (0.05 M) hasta obtener una disolución incolora. A continuación, se enfrió (–78 o –20 ºC) y se añadió lentamente sobre una disolución del organometálico de litio o reactivo de Grignard (1.2–3.0 mmol, 0.5–2.5 M en hexano, pentano, THF o dibutil éter). La disolución del organometálico de indio(III), salvo indicación contraria, se agitó a baja temperatura durante 30 minutos y se retiró del baño. Una vez a temperatura ambiente, las disoluciones de los organometálicos de indio (R_3In) se emplean inmediatamente en la siguiente reacción.



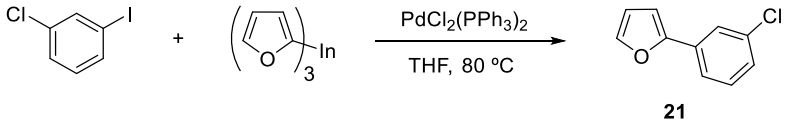
La preparación de la gran mayoría de organolíticos se llevó a cabo mediante reacción de intercambio halógeno-metal a partir de los correspondientes compuestos bromados o por metalación directa mediante tratamiento con *n*-BuLi (1 mmol, 2.5 M hexanos) a –78 ºC durante 30 minutos. Los compuestos organometálicos como el fenilitio o el bromuro de 4-metoxifenilmagnesio, se encuentran disponibles comercialmente. En el caso de la 2-bromopirimidina, el organometálico de litio se preparó mediante tratamiento con *t*-BuLi a –78 ºC durante 3 horas, mientras que [2-(3-clorofenil)furan-2-il]litio se obtuvo por metalación directa con *n*-BuLi a –20 ºC durante

146 En este apartado 3.5.2. se detalla la preparación de los triorganoíndicos llevada a cabo a lo largo de esta Tesis Doctoral.

1 hora. La litiación de furano se llevó a cabo por metalación directa con *n*-BuLi a 0 ºC durante 30 minutos y 2 horas a 45 ºC.



3.5.3. 2-(3-Clorofenil)furano (21).[147]

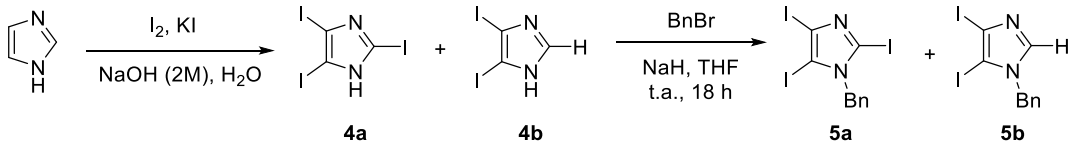


Sobre una disolución de 3-cloroyodobenceno (600 mg, 2.520 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (88 mg, 0.130 mmol) en THF seco (2 mL) a temperatura ambiente, se añadió tri(furan-2-il)indio (6 mL, 0.15 M en THF, 1.008 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 ºC durante 20 horas. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y el disolvente se concentró en el rotavapor. El residuo resultante se redisolvió en AcOEt (40 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión (10% AcOEt/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto **21** (387 mg, 86%) como un aceite amarillo.

147 Hashmi, A. S. K.; Ruppert, T. L.; Knöfel, T.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7295.

IR (ATR): ν 2925, 1727, 1603, 1582, 1563, 1472 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.34–7.21 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.5 (C), 142.6 (CH), 134.7 (C), 132.5 (C), 129.9 (CH), 127.2 (CH), 123.8 (CH), 121.8 (CH), 111.8 (CH), 106.1 (CH) ppm.

3.5.4. Preparación de 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol.[126c,132]



Sobre una disolución de imidazol (1.80 g, 26.4 mmol) y NaOH (160 mL, 2 M) se añadió lentamente una disolución de I_2 (25.0 g, 98.5 mmol) y KI (35.0 g, 210.8 mmol) en H_2O (75 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido ácetico (11 mL). El precipitado resultante se filtró a vacio, se lavó con H_2O (2 × 15 mL) y se secó a vacío sobre P_2O_5, obteniéndose el crudo de reacción como un sólido de color gris (7.1 g de mezcla **4a** y **4b**). Dicho crudo se redisolvió en THF seco (25 mL) y se añadió lentamente una disolución de NaH (0.45 g, 18.84 mmol) en THF seco (15 mL). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después de 30 minutos bajo agitación, se adicionó el bromuro de bencilo (2.24 mL, 18.84 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó toda la noche bajo agitación vigorosa y a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con H_2O (30 mL) y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 × 40 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión (20% AcOEt/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío los productos 1-benzil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**, 4.80 g, 48%) como un sólido blanco y 1-bencil-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (**5b**, 2.20 g, 28%) como un sólido gris

- **1-Benzil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (5a):**

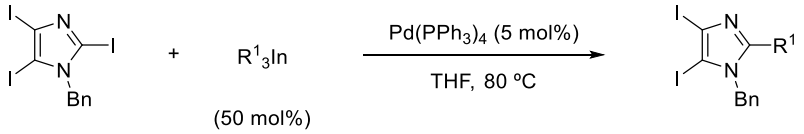
P.f.: 119–121 °C ([P.f.][132]: 120–121 °C). **IR (ATR)**: ν 2922, 1438, 1377, 1348, 1175 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30–7.37 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 134.4 (C), 128.9 (2 × CH), 128.2 (CH), 126.6 (2 × CH), 97.9 (C), 90.5 (C), 85.0 (C), 55.2 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 537

[$(M+H)^+$, 12], 536 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{10}H_7I_3N_2$: 535.7743, encontrado: 535.7765.

- **1-Bencil-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (5b):**

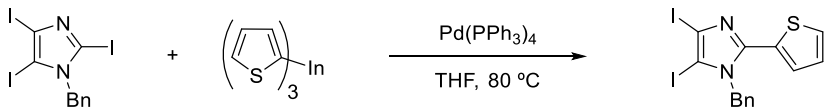
P.f.: 85–87 °C ([P.f.][132]: 85–86 °C). **IR (ATR)**: ν 3030, 2362, 1446, 1387, 1301 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (s, 1H), 7.35–7.37 (m, 3H), 7.12–7.15 (m, 2H), 5.16 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141.38 (CH), 134.8 (C), 129.1 (2 × CH), 128.5 (CH), 127.4 (2 × CH), 96.3 (C), 83.2 (C), 53.3 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 411 [$(M+H)^+$, 12], 410 [M^+, 65]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{10}H_8I_2N_2$: 409.8777, encontrado: 409.8786.

3.5.5. Reacción de acoplamiento cruzado selectivo sobre 1-benzil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol. Procedimiento general.



Sobre una disolución de 1-benzil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**) (1.0 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.5 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 5-16 horas. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y el disolvente se concentró en el rotavapor. El residuo resultante se redisolvió en AcOEt (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado selectivo.

3.5.5.1. 1-Bencil-2-(tiofen-2-il)-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (6).

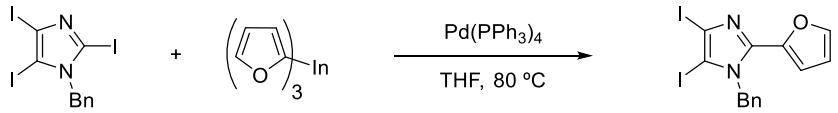


5a **6**

De acuerdo con el procedimiento general descrito, la reacción de tri(tiofen-2-il)indio (3 mL, 0.05 M en THF, 0.149 mmol) con **5a** (153 mg, 0.373 mmol) en presencia del catalizador de paladio $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.019 mmol) durante 16 h, dio lugar después de realizar la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) al compuesto de acoplamiento cruzado selectivo **6** (195 mg, 84%) como un aceite de color ocre.

IR (ATR): ν 2924, 1443, 1156 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29–7.40 (m, 4H), 6.96–7.11 (m, 4H), 5.45 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 135.3 (2 × C), 131.0 (C), 129.1 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (2 × CH), 96.7 (C), 85.1 (C), 52.7 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 493 [$(M+H)^+$, 10], 492 [M^+, 65], 401 [$(M–C_7H_7)^+$, 18]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{14}H_{10}I_2N_2S$: 491.8654, encontrado: 491.8647.

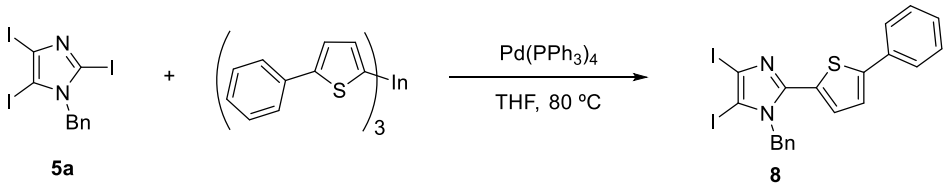
3.5.5.2. 1-Bencil-2-(furan-2-il)-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (7).



Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(furan-2-il)indio (9 mL, 0.05 M en THF, 0.467 mmol) con **5a** (500 mg, 0.933 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (54 mg, 0.047 mmol) durante 5 horas, proporcionando después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (40% AcOEt/hexano) el producto de monoacoplamiento **7** (368 mg, 83%) como un sólido blanco.

P.f.: 154–156 ºC. **IR (ATR)**: ν 3030, 2362, 1446, 1387, 1224 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (s, 1H), 7.27–7.34 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.44–6.47 (m, 1H), 5.54 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (C), 143.3 (CH), 135.5 (2 × C), 128.9 (2 × CH), 127.9 (CH), 126.3 (2 × CH), 111.6 (CH), 110.9 (CH), 96.9 (C), 85.0 (C), 52.9 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 477 [$(M+H)^+$, 27], 476 [M^+, 100], 385 [$(M–C_7H_7)^+$, 25]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{14}H_{10}I_2N_2O$: 475.8882, encontrado: 475.8863.

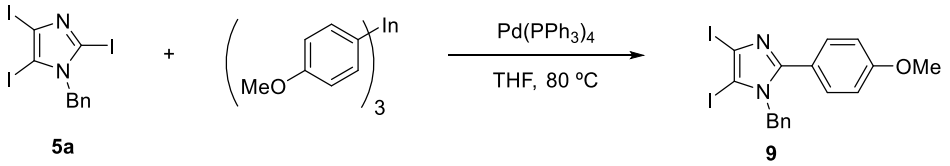
3.5.5.3. 1-Bencil-2-(5-feniltiofen-2-il)-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (8).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(5-feniltiofen-2-il)indio (7 mL, 0.05 M en THF, 0.373 mmol) con **5a** (400 mg, 0.746 mmol) a 80 ºC en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (43 mg, 0.037 mmol) durante 16 horas, dio lugar después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) al compuesto **8** (335 mg, 79%) como un sólido amarillo.

P.f.: 126–128 ºC. **IR (ATR)**: ν 3063, 2925, 1496, 1478, 1207 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.35–7.41 (m, 4H), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.0 (C), 146.6 (C), 135.3 (C), 133.5 (C), 130.1 (C), 129.2 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.0 (2 × CH), 125.9 (2 × CH), 123.4 (CH), 96.8 (C), 85.2 (C), 52.8 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 569 [$(M+H)^+$, 6], 568 [M^+, 25], 477 [$(M–C_7H_7)^+$, 45]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{20}H_{14}I_2N_2S$: 567.8962, encontrado: 567.8954.

3.5.5.4. 1-Bencil-2-(4-metoxifenil)-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (9).

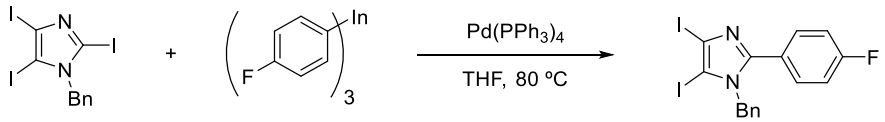


Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(4-metoxifenil)indio (8 mL, 0.05 M en THF, 0.420 mmol) con **5a** (450 mg, 0.840 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (43 mg, 0.037 mmol) durante 12 horas, obteniéndose después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto de monoacoplamiento **9** (339 mg, 78%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 129–131 ºC. **IR (ATR)**: ν 2931, 1610, 1468, 1254 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36–7.39 (m, 3H), 7.31–7.34 (m, 2H), 6.98–7.01 (m, 2H), 6.84–6.89 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7 (C), 153.3 (C), 135.9 (C), 130.1 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 127.9 (CH), 126.0 (2 × CH), 122.0 (C), 114.0 (2 × CH), 96.3 (C), 83.9 (C), 55.3 (CH_3), 52.4 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 517 [$(M+H)^+$, 17], 516

[M$^+$, 98], 425 [(M–C_7H_7)$^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{17}H_{14}I_2N_2O$: 515.9190, encontrado: 515.9180.

3.5.5.5. 1-Bencil-2-(4-fluorofenil)-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (10).

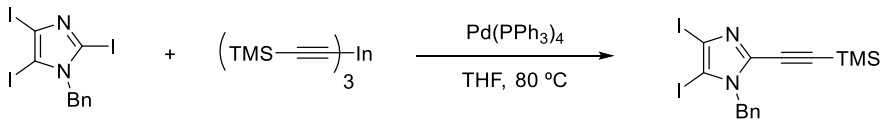


5a **10**

Siguiendo el procedimiento descrito, la reacción de tri(4-fluorofenil)indio (6 mL, 0.05 M, 0.327 mmol) con **5a** (350 mg, 0.653 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (38 mg, 0.033 mmol) durante 12 horas a 80 ºC, proporcionó después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **10** (273 mg, 83%) como un sólido marrón claro.

P.f.: 96–98 ºC. **IR (ATR)**: ν 3033, 2926, 1468, 1224 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39–7.49 (m, 3H), 7.32–7.37 (m, 2H), 7.05–7.09 (m, 2H), 6.97–7.02 (m, 2H), 5.30 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.2 (C), 161.9 (C), 152.2 (C), 135.7 (C), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 129.1 (2 × CH), 128.0 (CH), 125.9 (2 × CH), 115.9 (CH), 115.6 (CH), 96.5 (C), 84.8 (C), 52.5 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 505 [(M+H)$^+$, 24], 504 [M$^+$, 87], 413 [(M–C_7H_7)$^+$, 12]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{16}H_{11}FI_2N_2$: 503.8990, encontrado: 503.8980.

3.5.5.6. 1-Bencil-2-[(trimetilsilil)etinil)-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (11).

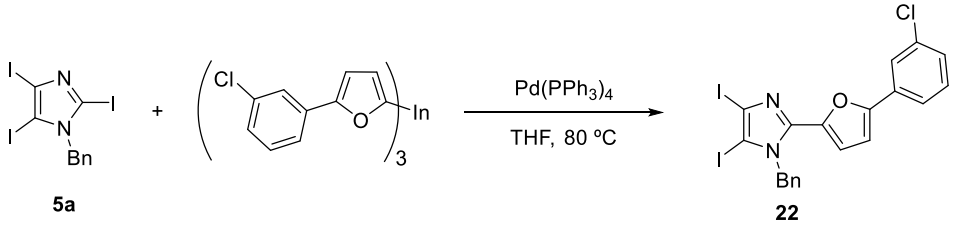


5a **11**

Siguiendo el procedimiento descrito, la reacción de tri[(trimetilsilil)etinil]indio (8 mL, 0.05 M, 0.386 mmol) con **5a** (345 mg, 0.644 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.032 mmol) durante 16 horas, condujo después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) al compuesto **11** (186 mg, 57%) como un aceite amarillo.

IR (ATR): ν 2958, 2159, 1439, 1381, 1250 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32–7.35 (m, 3H), 7.22–7.25 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 0.20 (s, 9H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 136.2 (C), 135.0 (2 × C), 128.8 (2 × CH), 128.3 (CH), 127.6 (2 × CH), 102.3 (C), 96.4 (C), 92.2 (C), 52.9 (CH_2), –0.5 (3 × CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 507 [$(M+H)^+$, 17], 506 [M^+, 75], 379 [$(M–C_7H_7)^+$, 22]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{15}H_{16}I_2N_2Si$: 505.9167, encontrado: 505.9162.

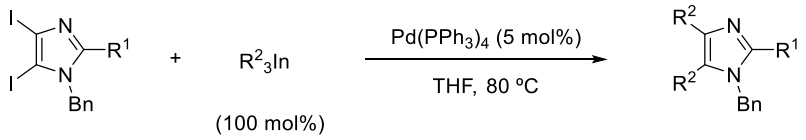
3.5.5.7. 1-Bencil-2-[5-(3-clorofenil)furan-2-il)]-4,5-diyodo-1*H*-imidazol (22).



Siguiendo el procedimiento general descrito, se hizo reaccionar tri[5-(3-cloro fenil)furan-2-il]indio (8 mL, 0.05 M en THF, 0.397 mmol) con **5a** (425 mg, 0.793 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 0.040mmol) a 80 ºC durante 17 horas, obteniéndose después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el producto de monoacoplamiento **22** (222 mg, 69%) como un sólido amarillo oscuro.

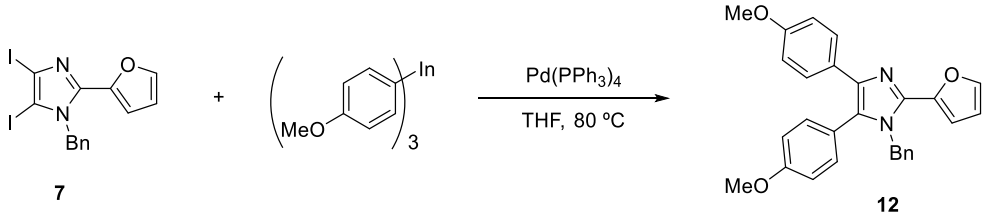
P.f.: 135–137 ºC. **IR (ATR)**: ν 2921, 1412, 1304, 1257 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31–7.41 (m, 4H), 7.20–7.24 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.2 (C), 143.9 (C), 143.8 (C), 135.6 (C), 134.8 (C), 131.4 (C), 130.0 (CH), 129.1 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 125.8 (2 × CH), 123.8 (CH), 122.2 (CH), 113.0 (CH), 108.0 (CH), 97.1 (C), 85.6 (C), 53.2 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 587 [$(M+H)^+$, 23], 586 [M^+, 98], 495 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{20}H_{13}ClI_2N_2O$: 585.8806, encontrado: 585.8816.

3.5.6. Reacción de acoplamiento cruzado doble sobre 1-benzil-4,5-diyodo-1*H*-imidazoles 2-sustituidos. Procedimiento general.



Sobre una disolución de 1-benzil-4,5-diyodoimidazol 2-sustituido (1.0 mmol y $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.5 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 4-12 horas. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y el disolvente se concentró en el rotavapor. El residuo resultante se redisolvió en AcOEt (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el imidazol 2,4,5-trisustituido.

3.5.6.1. 1-Bencil-2-(furan-2-il)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (12).[137]

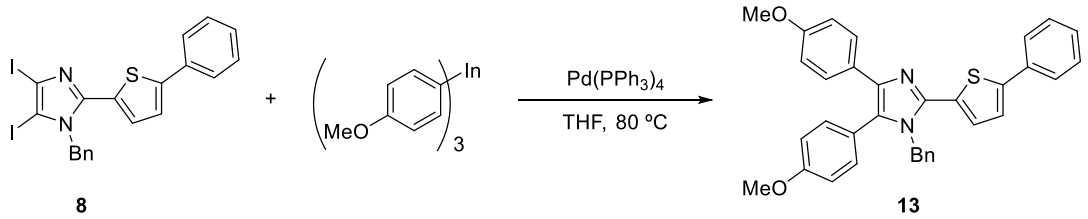


De acuerdo con el procedimiento general descrito, se hizo reaccionar tri(4-metoxifenil)indio (4 mL, 0.05 M en THF, 0.210 mmol) con **7** (100 mg, 0.210 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0.011 mmol) a 80 ºC durante 12 horas, obteniéndose después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **12** (83 mg, 90%) como sólido amarillo.

P.f.: 66–68 ºC ([P.f.][137]: 67–70 ºC). **IR (ATR)**: ν 2933, 1517, 1493, 1245 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.21–7.26 (m, 3H), 7.11 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 6.91–6.94 (m, 2H), 6.86 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 6.76 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 1.8, 3.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9 (C), 158.3 (C), 145.5 (C), 142.7 (CH), 138.9 (C), 138.3 (C), 137.6 (C), 132.4 (2 × CH), 129.1 (C), 128.6 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 127.2 (CH), 127.3 (C), 126.0 (2 × CH), 122.6 (C), 114.3 (2 × CH), 113.5 (2 × CH), 111.4 (CH), 109.7 (CH), 55.2 (2 × CH_3), 48.2 (CH_2) ppm.

EM (IE): *m/z* (%) 437 [$(M+H)^+$, 54], 436 [M^+, 98], 345 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{28}H_{24}N_2O_3$: 436.1781, encontrado: 436.1778.

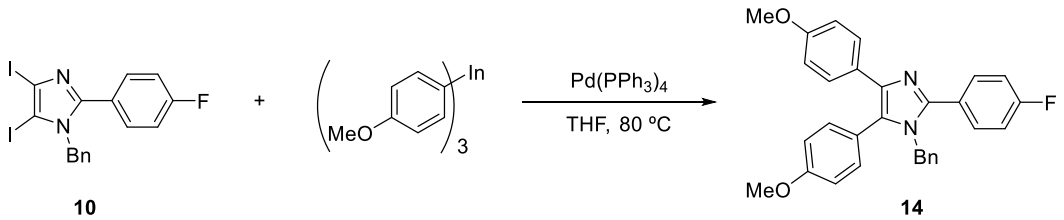
3.5.6.2. 1-Bencil-2-(5-feniltiofen-2-il)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (13).



Siguiendo el procedimiento descrito, la reacción de tri(4-metoxifenil)indio (4 mL, 0.05 M en THF, 0.176 mmol) con **8** (100 mg, 0.176 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.009 mmol) durante 12 horas, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **13** (74 mg, 80%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 206–208 ºC. **IR (ATR)**: ν 2932, 1518, 1493, 1249 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (dt, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.37–7.40 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 4H), 7.10–7.17 (m, 3H), 6.99–7.04 (m, 3H), 6.85 (dt, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 6.78 (dt, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9 (C), 158.3 (C), 145.2 (C), 141.6 (C), 138.2 (C), 137.4 (2 × C), 134.0 (C), 132.3 (2 × CH), 129.6 (C), 129.0 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (C), 126.3 (CH), 125.8 (2 × CH), 125.7 (2 × CH), 123.4 (CH), 122.7 (C), 114.3 (2 × CH), 113.6 (2 × CH), 55.2 (2 × CH_3), 48.2 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 529 [$(M+H)^+$, 32], 528 [M^+, 71], 437 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{34}H_{28}N_2O_3S$: 528.1866, encontrado: 528.1857.

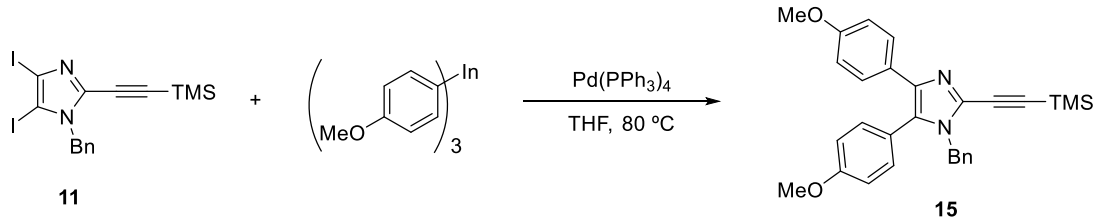
3.5.6.3. 1-Bencil-2-(4-fluorofenil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (14).



Siguiendo el procedimiento descrito, la reacción de tri(4-metoxifenil)indio (4 mL, 0.05 M en THF, 0.200 mmol) con **10** (100 mg, 0.200 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.010 mmol) durante 12 horas, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **14** (80 mg, 87%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 53–56 °C. **IR (ATR)**: ν 2933, 1518, 1494, 1247 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58–7.62 (m, 2H), 7.52 (dt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.20–7.23 (m, 3H), 7.13 (dt, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.03–7.09 (m, 2H), 6.82–6.86 (m, 4H), 6.78 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (C), 161.4 (C), 159.8 (C), 158.3 (C), 146.6 (C), 137.9 (C), 137.6 (C), 132.4 (2 × CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 128.9 (C), 128.7 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.3 (C), 125.9 (2 × CH), 123.1 (C), 115.7 (CH), 115.4 (CH), 114.3 (2 × CH), 113.6 (2 × CH), 55.2 (2 × CH_3), 48.1 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 465 [$(M+H)^+$, 59], 464 [M^+, 93], 373 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{30}H_{25}FN_2O_2$: 464.1895, encontrado: 464.1881.

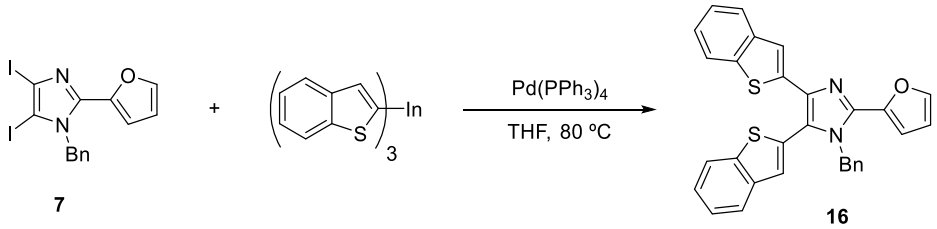
3.5.6.4. 1-Bencil-4,5-bis(4-metoxifenil)-2-[(trimetilsilil)etinil]-1*H*-imidazol (15).



Siguiendo el procedimiento descrito, se hizo reaccionar tri(4-metoxifenil)indio (5 mL, 0.05 M en THF, 0.225 mmol) con **11** (115 mg, 0.225 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0.011 mmol) durante 12 horas, proporcionando después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (20% AcOEt/hexano) el compuesto **15** (70 mg, 67%) como un aceite amarillo claro.

IR (ATR): ν 2964, 2164, 1495, 1248 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.22–7.25 (m, 3H), 7.06 (dt, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 6.95–6.99 (m, 2H), 6.88 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 6.74 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 0.19 (s, 9H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.0 (C), 158.4 (C), 138.4 (C), 136.1 (C), 132.2 (2 × CH), 131.2 (C), 128.9 (C), 128.5 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.1 (2 × CH), 126.7 (C), 122.4 (C), 114.4 (2 × CH), 113.5 (2 × CH), 100.1 (C), 94.2 (C), 55.1 (2 × CH_3), 48.5 (CH_2), –0.4 (3 × CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 467 [$(M+H)^+$, 38], 466 [M^+, 100], 375 [$(M–C_7H_7)^+$, 30]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{29}H_{30}N_2O_2Si$: 466.2071, encontrado: 466.2070.

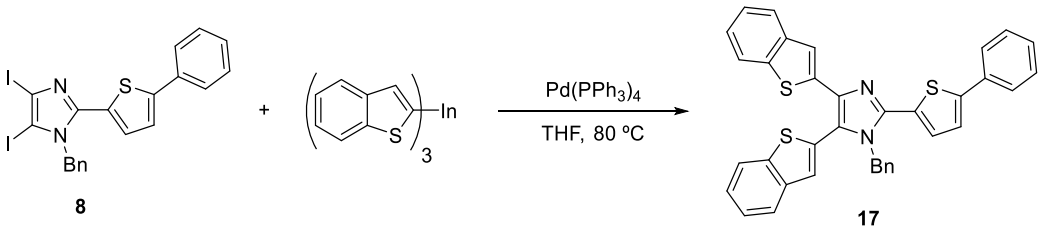
3.5.6.5. 1-Bencil-4,5-bis(benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-(furan-2-il)-1*H*-imidazol (16).



Siguiendo el procedimiento general descrito, la reacción de tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (3 mL, 0.05 M en THF, 0.168 mmol) con **7** (80 mg, 0.168 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.009 mmol) durante 5 horas, dio lugar después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) al compuesto **16** (71 mg, 87%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 192–194 ºC. **IR (ATR)**: ν 2921, 1454, 1354, 1155 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85–7.88 (m, 1H), 7.78–7.82 (m, 1H), 7.69–7.72 (m, 1H), 7.59–7.62 (m, 1H), 7.48–7.49 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 5H), 6.99–6.96 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.48 (q, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 144.6 (C), 143.3 (CH), 141.8 (C), 140.6 (C), 140.2 (C), 139.5 (C), 139.4 (C), 137.0 (2 × C), 136.7 (C), 129.5 (C), 128.9 (CH), 128.8 (2 × CH), 127.6 (CH), 125.9 (2 × CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 123.9 (CH), 123.4 (CH), 122.6 (C), 122.5 (CH), 122.0 (CH), 120.3 (CH), 111.6 (CH), 111.0 (CH), 48.7 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 489 [$(M+H)^+$, 34], 488 [M^+, 100], 397 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{30}H_{20}N_2OS_2$: 488.1012, encontrado: 488.1003.

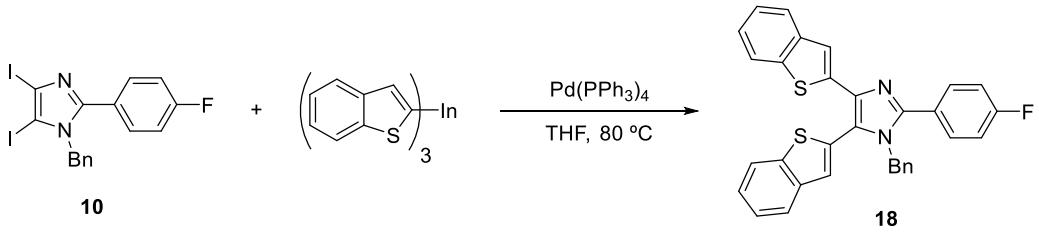
3.5.6.6. 1-Bencil-4,5-bis(benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-(5-feniltiofen-2-il)-1*H*-imidazol (17).



Siguiendo el procedimiento general descrito, se hizo reaccionar tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (3 mL, 0.05 M en THF, 0.158 mmol) con **8** (90 mg, 0.158 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.009 mmol) durante 5 horas, obteniéndose después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (20% AcOEt/hexano) el compuesto **17** (82 mg, 89%) como un sólido amarillo limón.

P.f.: 225–227 ºC. **IR (ATR)**: ν 2921, 1594, 1479 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84–7.87 (m, 1H), 7.76–7.80 (m, 1H), 7.70–7.73 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 4H), 7.23–7.33 (m, 6H), 7.19 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.3 (C), 143.5 (C), 141.7 (C), 140.2 (C), 139.6 (C), 139.4 (C), 137.0 (C), 136.8 (C), 136.6 (C), 133.8 (C), 131.0 (C), 129.6 (C), 129.1 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (2 × CH), 125.7 (2 × CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 123.9 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 123.0 (C), 122.4 (CH), 122.1 (CH), 120.3 (CH), 48.7 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 581 [$(M+H)^+$, 18], 580 [M^+, 48], 489 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{36}H_{24}N_2S_3$: 580.1096, encontrado: 580.1090.

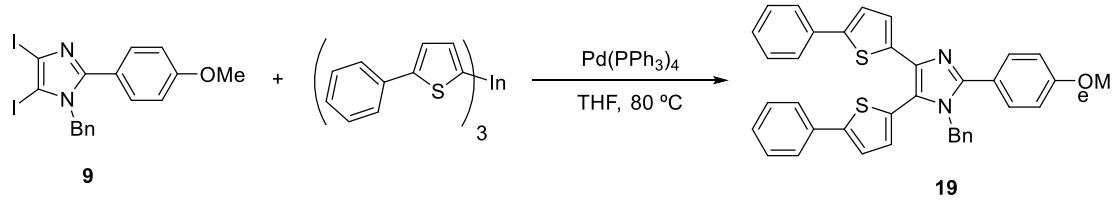
3.5.6.7. 1-Bencil-4,5-bis(benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol (18).



Siguiendo el procedimiento general descrito, la reacción de tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (4 mL, 0.05 M en THF, 0.198 mmol) con **10** (100 mg, 0.198 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.010 mmol) durante 5 horas, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **18** (100 mg, 98%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 202–205 ºC. **IR (ATR)**: ν 2922, 1454, 1225 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81–7.88 (m, 1H), 7.7–7.79 (m, 1H), 7.69–7.72 (m, 1H), 7.59–7.64 (m, 3H), 7.36–7.43 (m, 3H), 7.20–7.28 (m, 6H), 7.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90–6.93 (m, 2H), 5.19 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (C), 161.6 (C), 148.5 (C), 141.7 (C), 140.2 (C), 139.5 (C), 139.4 (C), 137.2 (C), 137.1 (C), 136.4 (C), 131.1 (CH), 131.0 (CH) 129.9 (C), 128.9 (2 × CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 125.8 (2 × CH), 125.2 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 124.0 (CH), 123.9 (CH), 123.4 (CH), 122.6 (C), 122.4 (CH), 122.1 (CH), 120.0 (CH), 115.9 (CH), 115.6 (CH), 48.6 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 517 [$(M+H)^+$, 30], 516 [M^+, 90], 425 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{32}H_{21}FN_2S_2$: 516.1125, encontrado: 516.1121.

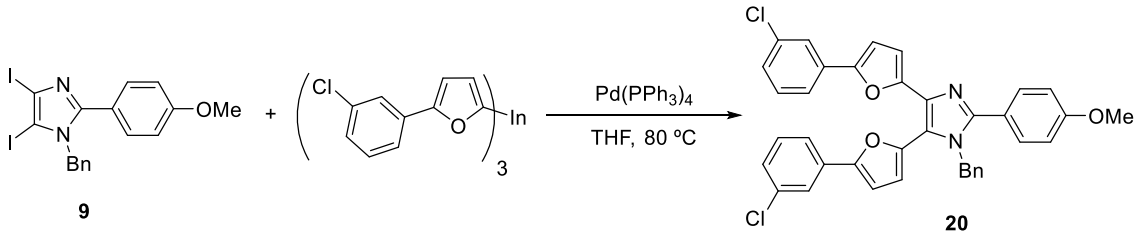
3.5.6.8. 1-Bencil-4,5-bis(5-feniltiofen-2-il)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (19).



Siguiendo el procedimiento general descrito, se hizo reaccionar tri(5-feniltiofen-2-il)indio (4 mL, 0.05 M en THF, 0.194 mmol) con **9** (100 mg, 0.194 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.010 mmol) durante 16 horas, proporcionando después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **19** (77 mg, 68%) como un sólido verde claro.

P.f.: 83–86 ºC. **IR (ATR)**: ν 2929, 1610, 1476, 1251 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55–7.60 (m, 7H), 7.35–7.41 (m, 2H), 7.24–7.33 (m, 6H), 7.13 (dd, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 2H), 6.90–6.96 (m, 6H), 5.18 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.4 (C), 149.0 (C), 147.7 (C), 142.5 (C), 137.6 (2 × C), 137.1 (C), 136.3 (C), 134.7 (C), 133.9 (C), 132.3 (CH), 130.4 (2 × CH), 129.0 (2 × CH) 128.8 (4 × CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (2 × CH), 125.8 (2 × CH), 125.5 (2 × CH), 124.3 (CH), 123.4 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (C), 120.7 (C), 114.1 (2 × CH), 55.3 (CH_3), 48.4 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 581 [$(M+H)^+$, 23], 580 [M^+, 60], 489 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{37}H_{28}N_2OS_2$: 580.1638, encontrado: 580.1615.

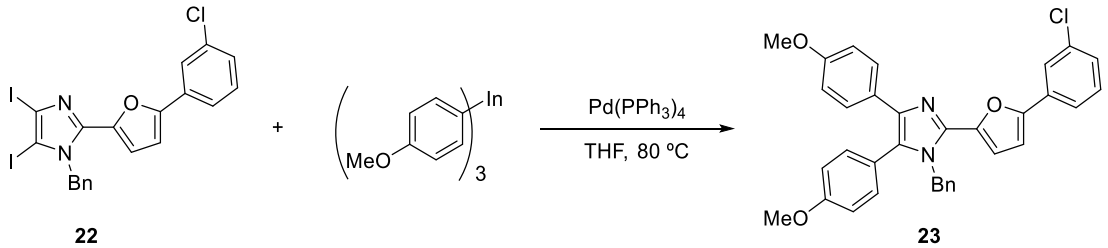
3.5.6.9. 1-Bencil-4,5-bis[5-(3-clorofenil)furan-2-il]-2-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (20).



Siguiendo el procedimiento general descrito, la reacción de tri[5-(3-clorofenil) furan-2-il]indio (4 mL, 0.05 M en THF, 0.190 mmol) con **9** (100 mg, 0.190 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.010 mmol) durante 16 horas, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **20** (77 mg, 92%) como un sólido amarillo-naranja.

P.f.: 64–66 ºC. **IR (ATR)**: ν 2933, 2836, 1594, 1480, 1250 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51–7.57 (m, 3H), 7.26–7.42 (m, 7H), 7.04–7.20 (m, 4H), 6.90–6.94 (m, 4H), 6.79 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.0, 3.5 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.6 (C), 153.1 (C), 151.3 (C), 150.1 (C), 149.8 (C), 143.2 (C), 137.6 (C), 134.7 (C), 134.6 (C), 133.0 (C), 132.3 (C), 131.9 (C), 130.5 (2 × CH), 129.9 (CH) 129.7 (CH), 128.9 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (2 × CH), 123.7 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (C), 121.8 (CH), 121.5 (CH), 119.9 (C), 115.0 (CH), 114.2 (2 × CH), 109.1 (CH), 107.9 (CH), 107.4 (CH), 55.3 (CH_3), 49.3 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 617 [$(M+H)^+$, 19], 616 [M^+, 50], 525 [$(M–C_7H_7)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{37}H_{26}Cl_2N_2O_3$: 616.1315, encontrado: 616.1306.

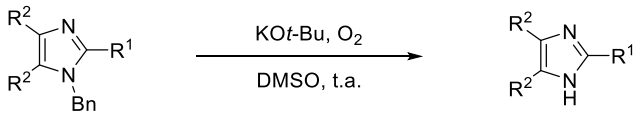
3.5.6.10. 1-Bencil-2-[5-(3-clorofenil)furan-2-il]-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (23)[137]



Siguiendo el procedimiento general descrito, la reacción de tri(4-metoxifenil)indio (10 mL, 0.05 M en THF, 0.515 mmol) con **22** (200 mg, 0.343 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.017 mmol) durante 12 horas, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **23** (171 mg, 91%) como un sólido amarillo.

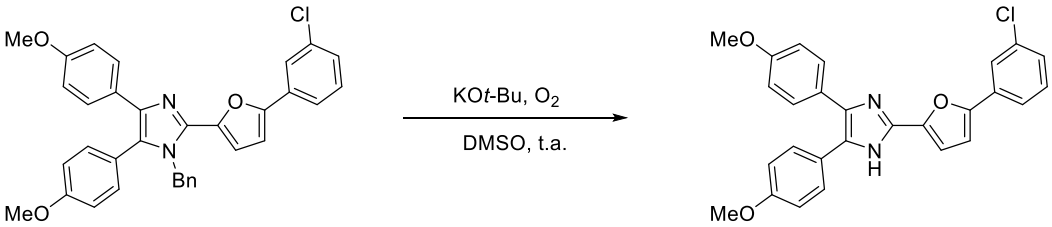
P.f.: 68–70 ºC (P.f.: 67–69 ºC)[137]. **IR (ATR)**: ν 2933, 1519, 1494, 1249 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 7.27–7.35 (m, 4H), 7.22–7.25 (m, 2H), 7.13–7.20 (m, 3H), 6.99–7.05 (m, 3H), 6.87 (dt, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 6.79 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9 (C), 158.4 (C), 152.4 (C), 145.7 (C), 138.6 (C), 138.5 (C), 137.9 (C), 134.7 (C), 132.3 (2 × CH), 131.8 (C), 129.9 (CH), 129.5 (C), 128.8 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (C), 125.6 (2 × CH), 123.6 (CH), 122.4 (C), 121.8 (CH), 114.4 (2 × CH), 113.6 (2 × CH), 112.1 (CH), 108.0 (CH), 55.2 (2 × CH_3), 48.5 (CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 547 [$(M+H)^+$, 6], 546 [M^+, 19], 455 [$(M–C_7H_7)^+$, 49]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{34}H_{27}ClN_2O_3$: 546.1705, encontrado: 546.1702.

3.5.7. Desprotección del grupo bencilo. Procedimiento general.



En un matraz de fondo redondo de dos bocas bajo atmósfera de argón, se incorporó 1-bencil-2,4,5-trisustituido-1*H*-imidazol (0.068 mmol) y DMSO anhidro (5 mL). Sobre dicha disolución se añadió lentamente gota a gota KO*t*-Bu (1.0 M en THF, 0.470 mmol) y se dejó bajo agitación durante 5 minutos. A continuación, sobre la mezcla de reacción bajo agitación vigorosa se burbujeó O_2, siguiéndose por ccf (10 minutos) hasta desaparición del compuesto de partida. A la mezcla de reacción se le adicionó una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con H_2O (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el imidazol 2,4,5-trisustituido desprotegido.

3.5.7.1. Neurodazina (24).[132,137]



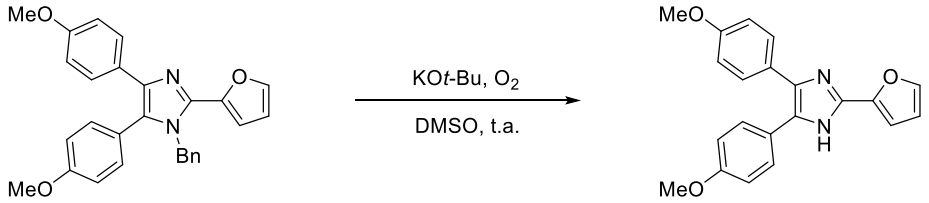
23 **24**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de **23** (37 mg, 0.068 mmol) con KO*t*-Bu (0.48 mL, 1.0 M en THF, 0.476 mmol) en presencia de O_2 durante 10 minutos, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (20% AcOEt/hexano) el compuesto **24** (28 mg, 90%) como un sólido amarillo.

P.f.: 86–88 ºC. **IR (ATR)**: ν 2921, 2835, 1500, 1244 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 12.79 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41–7.49 (m, 5H), 7.32–7.37 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4 (C), 158.5 (C), 151.4 (C), 146.3 (C), 138.0 (C), 137.3 (C), 134.3 (C), 132.4 (C), 131.2 (CH), 130.4 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.9 (C), 127.7 (CH), 127.4 (C), 123.7 (C), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 114.6 (2 × CH), 114.1 (2 × CH), 109.9 (CH), 109.4 (CH), 55.7 (CH_3), 55.5 (CH_3) ppm. **EM**

(IE): *m/z* (%) 457 [(M+H)$^+$, 32], 456 [M$^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{27}H_{21}ClN_2O_3$: 456.1235, encontrado: 456.1232.

3.5.7.2. 2-(Furan-2-il)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (25).[138]

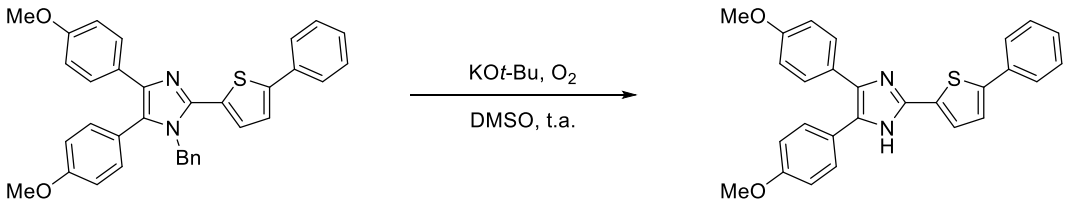


12 **25**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de **12** (30 mg, 0.069 mmol) con KO*t*-Bu (0.48 mL, 1.0 M en THF, 0.483 mmol) en presencia de O_2 durante 10 minutos, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **25** (23 mg, 96%) como un sólido beis.

P.f.: 169–172 ºC. **IR (ATR)**: ν 2956, 2835, 1518, 1497, 1248 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40–7.43 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.85 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 4H), 6.48 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0 (4 × C), 145.5 (2 × C), 142.2 (CH), 138.3 (2 × C), 129.1 (4 × CH), 114.0 (4 × CH), 112.0 (CH), 107.4 (CH), 55.3 (2 × CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 347 [(M+H)$^+$, 20], 346 [M$^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{21}H_{18}N_2O_3$: 346.1312, encontrado: 346.1307.

3.5.7.3. 2-(5-Feniltiofen-2-il)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (26).

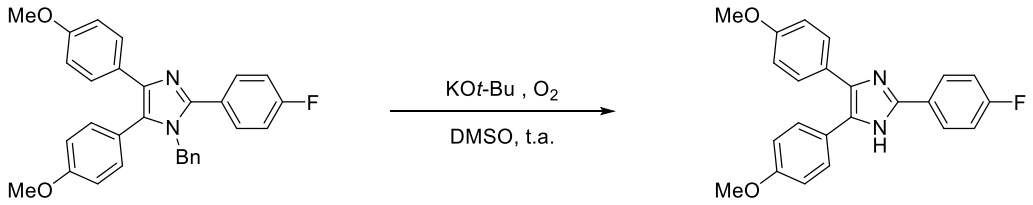


13 **26**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de **13** (30 mg, 0.057 mmol) con KO*t*-Bu (0.40 mL, 1.0 M en THF, 0.400 mmol) en presencia de O_2 durante 10 minutos, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **26** (23 mg, 96%) como un sólido amarillo limón.

P.f.: 158–60 °C. **IR (ATR)**: ν 2924, 1495, 1248 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, DMSO-d^6): δ 12.66 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.40–7.46 (m, 8H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, DMSO-d^6): δ 159.3 (C), 158.5 (C), 143.0 (C), 141.1 (C), 136.8 (C), 134.0 (C), 133.9 (C), 130.1 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.2 (CH), 127.9 (C), 127.4 (C), 125.7 (2 × CH), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 123.7 (C), 114.7 (2 × CH), 114.0 (2 × CH), 55.7 (CH_3), 55.5 (CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 439 [$(M+H)^+$, 35], 438 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{27}H_{22}N_2O_2S$: 438.1397, encontrado: 438.1391.

3.5.7.4. 2-(4-Fluorofenil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (27).[148]



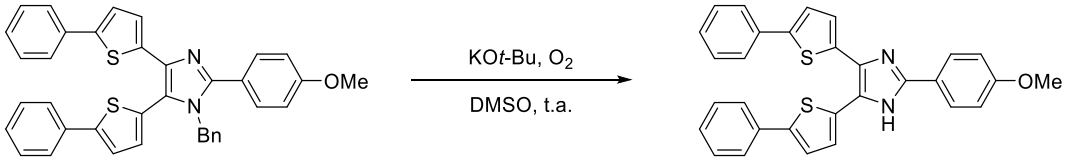
14 **27**

De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar **14** (30 mg, 0.065 mmol) con KO*t*-Bu (0.46 mL, 1.0 M en THF, 0.456 mmol) en presencia de O_2 durante 10 minutos, obteniéndose después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) el compuesto **27** (22 mg, 92%) como un sólido amarillo.

P.f.: 194–197 °C. **IR (ATR)**: ν 2927, 2837, 1498, 1243 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78–7.82 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.01–7.07 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.6 (C), 164.0 (C), 161.3 (C), 159.0 (2 × C), 144.7 (C), 129.1 (4 × CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (C), 126.2 (C), 125.5 (C), 115.9 (CH), 115.6 (CH), 114.0 (4 × CH), 55.2 (2 × CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 375 [$(M+H)^+$, 25], 374 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_2$: 374.1425, encontrado: 374.1415.

148 Niknam, K.; Mohammadizadeh, M. R.; Mirzaee, S.; Saberi, D. *Chin. J. Chem.* **2009**, *28*, 663.

3.5.7.5. 4,5-Bis(5-feniltiofen-2-il)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (28).

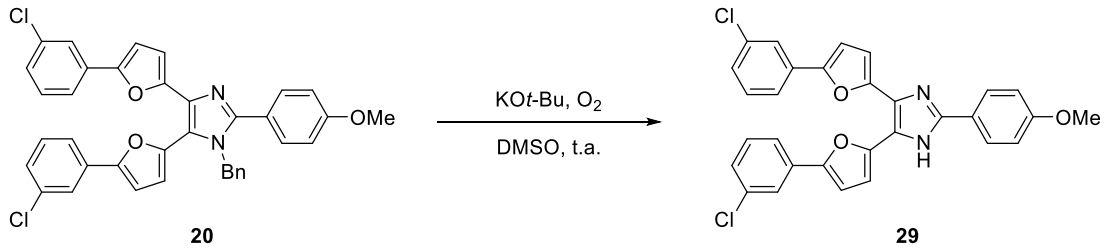


19 **28**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de **19** (29 mg, 0.050 mmol) con KO*t*-Bu (0.35 mL, 1.0 M en THF, 0.350 mmol) en presencia de O_2 durante 10 minutos, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (20% AcOEt/hexano) el compuesto **28** (20 mg, 84%) como un aceite amarillo limón.

IR (ATR): ν 2924, 2854, 1599, 1440, 1254 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, DMSO-d^6): δ 8.02 (dt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.56 (s_a, 2H), 7.29–7.45 (m, 8H), 7.08 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, DMSO-d^6): δ 160.3 (C), 147.0 (C), 144.4 (C), 142.1 (C), 137.7 (C), 134.3 (C), 133.7 (C), 133.6 (C), 130.7 (C), 130.0 (CH), 129.7 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (2 × CH), 125.8 (2 × CH), 125.5 (2 × CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 122.7 (C), 120.8 (C), 114.7 (2 × CH), 55.7 (CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 491 [$(M+H)^+$, 35], 490 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{30}H_{22}N_2OS$: 490.1168, encontrado: 490.1157.

3.5.7.6. 4,5-Bis[5-(3-clorofenil)furan-2-il]-2-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (29).



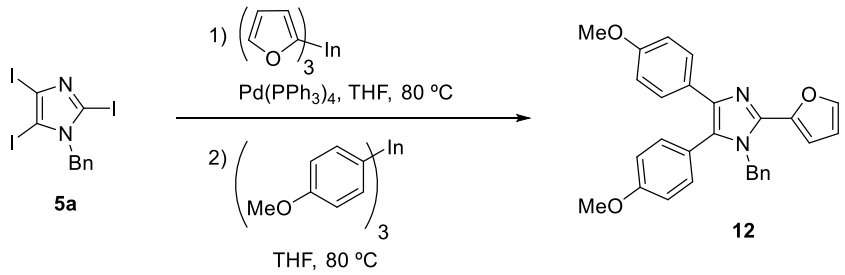
20 **29**

De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar **20** (31 mg, 0.050 mmol) con KO*t*-Bu (0.35 mL, 1.0 M en THF, 0.350 mmol) en presencia de O_2 durante 10 minutos, proporcionando después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (20% AcOEt/hexano) el compuesto **29** (25 mg, 96%) como un aceite naranja.

IR (ATR): ν 2923, 2852, 1595, 1500, 1252 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, DMSO-d^6): δ 12.78 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.65–7.80 (m, 3H), 7.27–7.43 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, DMSO-d^6): δ 160.4 (C), 151.5 (C), 150.9 (C), 150.5 (C), 147.6 (C), 145.3 (C), 134.3 (2 × C), 132.6 (C), 132.3 (C), 131.2 (CH), 131.1 (C), 130.1 (C), 127.9 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 123.5 (CH), 123.1 (CH), 122.7 (C), 122.6 (CH), 122.0 (CH), 119.5 (CH), 114.7 (2 × CH), 110.9 (CH), 109.9 (CH), 109.8 (2 × CH), 55.8 (CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 527 [$(M+H)^+$, 34], 526 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{30}H_{20}Cl_2N_2O_3$: 526.0845, encontrado: 526.0836.

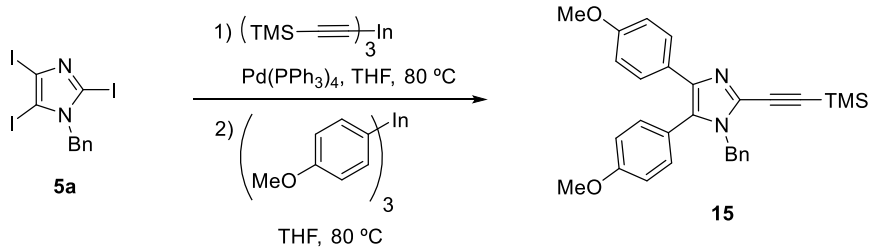
3.5.8. Reacción de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* sobre 1-bencil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol.

3.5.8.1. 1-Bencil-2-(furan-2-il)-4,5-bis(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (12).[140]



Sobre una disolución de 1-benzil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**, 100 mg, 0.229 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de tri(furan-2-il)indio (3 mL, 0.05 M, 0.115 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 5 horas y se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadió el tri(4-metoxifenil)indio (5 mL, 0.05 M, 0.229 mmol) y después de 12 horas a reflujo se detuvo la reacción por adición de unas gotas de MeOH y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El residuo resultante se redisolvió en AcOEt (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado *one-pot* **12** en un rendimiento 74% como un sólido amarillo.

3.5.8.2. 1-Bencil-4,5-bis(4-metoxifenil)-2-[(trimetilsilil)etinil]-1*H*-imidazol (15).



Sobre una disolución de 1-benzil-2,4,5-triyodo-1*H*-imidazol (**5a**, 100 mg, 0.229 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de tri[(trimetilsilil)etinil]indio (3 mL, 0.05 M, 0.115 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadió el tri(4-metoxifenil)indio (5 mL, 0.05 M, 0.229 mmol) y después de 12 horas a reflujo se detuvo la reacción por adición de unas gotas de MeOH y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El residuo resultante se redisolvió en AcOEt (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión (20% AcOEt/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado *one-pot* **15** en un rendimiento 40% como un sólido amarillo, acompañado de una pequeña cantidad del producto de monoacoplamiento **11** (página 87).

Capítulo 4

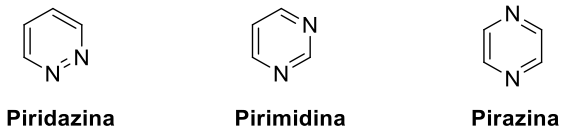
Reacciones de acoplamiento cruzado de triorganoíndicos con pirimidinas halogenadas.

En el presente capítulo se describe una nueva metodología para la síntesis de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas simétricas y no simétricas mediante la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) catalizada por paladio. Inicialmente se presenta la importancia que presenta el anillo de pirimidina en el campo biológico y farmacológico, así como las rutas sintéticas más relevantes empleadas en la preparación de pirimidinas sustituidas.

4.1. Introducción.

Las diazinas son compuestos heterocíclicos aromáticos de seis miembros con dos átomos de nitrógeno con hibridación sp^2 en su estructura. Dependiendo de la posición de los átomos de nitrógeno en el anillo aromático se pueden diferenciar tres posibles isómeros: piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina) y pirazina (1,4-diazina) (Figura 5).

Figura 5. *Isómeros de la diazina.*



Dentro de esta familia de heterociclos nitrogenados, el anillo pirimidina es la diazina más importante y esencial para cualquier forma de vida, ya que su esqueleto se encuentra en forma de lactama en las bases nitrogenadas uracilo, timina y citosina presentes en los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) y ácidos ribonucleicos (ARN).[149] Además de formar parte de biomoléculas, la estructura de la pirimidina también se puede encontrar en moléculas como la vitamina B_1 (o tiamina), que desarrolla una importante actividad biológica, interviniendo como coenzima en el metabolismo de los carbohidratos, específicamente en la descarboxilación oxidante de α-cetoácidos y piruvato (Figura 6). El anillo de pirimidina también está presente en numerosos medicamentos de origen sintético y en productos naturales presentando propiedades farmacológicas de carácter antiinflamatorio, analgésico, antihipertensivo, antibacteriano, antifúngico o antiviral. Algunos ejemplos relevantes de derivados de

149 (a) Brown, D. J. *Comprensive Heterocyclic Chemistry;* Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford (UK), 1984; Vol. 3, Cap. 2.13, pag. 57. (b) Undheim, K.; Benneche, T. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier Science, Glasgow (UK), 1996; Vol. 6, Cap. 6.02, pag. 93. (c) Radi, M.; Schenone, S.; Botta, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2841. (d) Rani, J.; Kumar, S.; Saini, M.; Mundlia, J.; Verma, P. K. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 6777.

pirimidinas con actividad farmacológica son Pirimetamina (Figura 6),[150] reconocido agente antimalárico que presenta una potente resistencia al parasito de la malaria *Plasmodium falciparum*, o Trimetoprim,[151] agente antibacteriano responsable de inhibir la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) que interviene en la síntesis del ácido fólico bacteriano, efectivo en infecciones causadas por las bacterias *E. coli* y *K. pneumoniae*. Por otro lado, medicamentos como Rosuvastatina[152] (nombre comercial Crestor®) se emplea para reducir los niveles de colesterol y prevenir enfermedades cardiovasculares, o Nilotinib[153] (comercializado como Tasigna®), que inhibe la tirosina quinasa (TKI), se utiliza en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (Figura 6). Otros medicamentos basados en el anillo de pirimidina que actúan sobre la tirosina quinasa son Imatinib[154] (nombre comercial Glivec®), que también se utiliza en el tratamiento de leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica y tumores del estroma gastrointestinal, y Dasatinib[154b,c] (comercializado como Sprycel®) que se emplea como alternativa al Imatinib y en el tratamiento de cáncer de próstata. Los derivados de pirimidina también son capaces de inhibir otro tipo de enzimas quinasas, como es el caso del compuesto Pacritinib (SB1518),[155] que actúa como inhibidor de las quinasas Janus JAK2, empleándose en tratamientos de linfomas y mielofibrosis, o el derivado 4-aminopirazolilpirimidina (Figura 6) que actúa como inhibidor de la quinasa Trk y se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata.[156]

150 (a) McKie, J. H.; Douglas, K. T.; Chan, C.; Roser, S. A.; Yates, R.; Read, M.; Hyde, J. E; Dascombe, M. J.; Yuthavong, Y.; Sirawaraporn, W. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1367. (b) Sardarian, A.; Douglas, K. T.; Read, M.; Sims, P. F.; Hyde, J. E.; Chitnumsub, P.; Sirawaraporn, R.; Sirawaraporn, W. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 960. (c) Tropak, M. B.; Zhang, J.; Yonekawa, S.; Rigat, B. A.; Aulakh, V. S.; Smith, M. R.; Hwang, H.-J.; Ciufolini, M. A.; Mahuran, D. J. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4483.

151 (a) Feeney, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 290. (b) Lombardo, M. N.; G-Dayanandan, N.; Wright, D. L.; Anderson, A. C. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2*, 149.

152 (a) Watanabe, M.; Koike, H.; Ishiba, T.; Okada, T.; Seo, S.; Hirai, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 437. (b) Quirk, J.; Thornton, M.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 769. (c) Beg, S.; Raza, K.; Kumar, R.; Chadha, R.; Karate, O. P.; Singh, B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 8173.

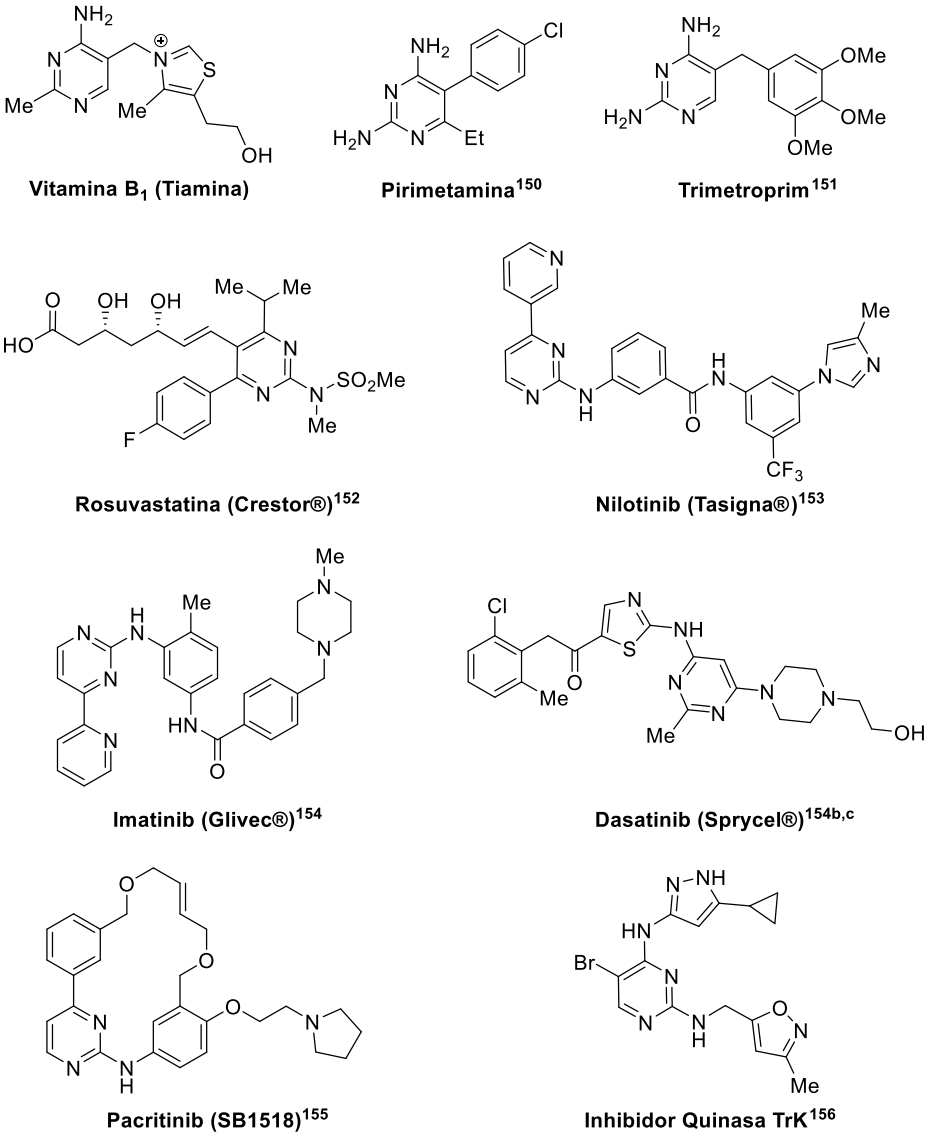
153 (a) Hazarika, M.; Jiang, X.; Liu, Q.; Lee, S. L.; Ramchandani, R.; Garnett, C.; Orr, M. S.; Sridhara, R.; Booth, B.; Leighton, J. K.; Timmer, W.; Harapanhalli, R.; Dagher, R.; Justice, R.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 5325. (b) Shukla, S.; Kouanda, A.; Silverton, L.; Talele, T. .T; Ambudkar, S. V. *Mol. Pharmaceutics* **2014**, *11*, 2313.

154 (a) Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *7*, 493. (b) Morphy, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1413. (c) Deadman, B. J.; Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1766.

155 William, A. D.; Lee, A. C.-H.; Goh, K. C.; Blanchard, S.; Poulsen, A.; Teo, E. L.; Nagaraj, H.; Lee, C. P.; Wang, H.; Williams, M.; Sun, E. T.; Hu, C.; Jayaraman, R.; Pasha, M. K.; Ethirajulu, K.; Wood, J. M.; Dymock, B. W. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 169.

156 Wang, T.; Lamb, M. L.; Scott, D. A.; Wang, H.; Block, M. H.; Lyne, P. D.; Lee, J. W.; Davies, A. M.; Zhang, H.-J.; Zhu, Y.; Gu, F.; Han, Y.; Wang, B.; Mohr, P. J.; Kaus, R.; Josey, J. A.; Hoffman, E.; Thress, K.; MacIntyre, T.; Wang, H.; Omer, C. A.; Yu, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4672.

Figura 6. *Derivados de pirimidinas con actividad biológica y farmacológica.*



Dentro de la familia de pirimidinas 2,4,6-trisustituidas, aquellas con una amina terciaria en la posición C2 del anillo representan una familia de compuestos de gran interés farmacológico y biológico. En el caso concreto de las 2-aminopirimidinas con un grupo morfolino en la posición C2 (compuestos **A** y **B**, Figura 7a), presentan actividad inhibidora selectiva de las proteínas quinasas lipídicas PI3Ks, las cuales se pueden clasificar en clase IA, 1B, II y III dependiendo del tipo de regulación y selectividad, y desarrollan diversas funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, proliferación, diferenciación y transporte de glucosa.[157] El compuesto **A**, conocido

157 (a) Agarwal, A.; Srivastav, K.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1881. (b) Pecchi, S.; Renhowe, P. A.; Taylor, C.; Kaufman, S.; Merritt, H.; Wiesmann, M.; Shoemaker, K. R.; Knapp, M. S.; Ornelas, E.; Hendrickson, T. F.; Fantl, W.; Voliva, C. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6895. (c) Burguer, M. T.; Knapp, M.; Wagman, A.; Ni, Z.-J.; Hendrickson, T.; Atallah, G.; Zhang, Y.; Frazier, K.; Verhagen, J.; Pfister, K.; Ng, S.; Smith, A.; Bartulis, S.; Merrit, H.; Weismann, M.; Xin,

como NVP-BKM120 (Figura 7a), inhibe una amplia variedad de quinasas PI3K de clase IA como PI3Kα, PI3Kγ o p100α y presenta actividad citotóxica *in vivo* contra la línea celular de cáncer de ovario humano A2780 (IC_{50} 0.52 μg/mL). Además, la presencia de dos grupos morfolino en las posiciones C2 y C4, aumenta la solubilidad y reduce la lipofilia del compuesto, favoreciendo su actuación y selectividad.[157c] El compuesto **B** (Figura 7a) con un grupo morfolino en la posición C2 del anillo de pirimidina, presenta actividad inhibidora frente a los isomorfos α y γ de la quinasa PI3K de clase IA y también muestra citotoxicidad *in vivo* contra la línea celular de cáncer de ovario humano A2780 (IC_{50} 1.3 μg/mL).[157c] Como se puede ver en la Figura 7b, la actividad inhibidora de compuestos como 6-(3-hidroxifenil)-2-morfolinopirimidina (compuesto **C**) se debe, en parte, a la formación de enlaces de hidrógeno entre el oxígeno del grupo morfolino y el dominio V851 de la quinasa PI3Kα de clase IA, mientras que el anillo de pirimidina es el responsable de favorecer la interacción del grupo 3-hidroxifenilo con los dominios Y836 y D810.[157b] Por otro lado, se pueden encontrar otros derivados 2-morfolinopirimidina que actúan como agentes terapéuticos en el tratamiento del dolor neuropático y de enfermedades inflamatorias, como por ejemplo el compuesto **D**,[158] que es agonista del receptor cannabinoide CB2.

Las 2-aminopirimidinas con un grupo *N*-metilpiperazina en la posición C2, como los compuestos **E** y **F** (Figura 7a), desempeñan un importante papel como ligandos antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina.[159] Estos receptores son importantes desde un punto de vista terapéutico debido a que regulan un importante número de procesos del sistema nervioso central (estado de ánimo, apetito, memoria, aprendizaje, etc). Se conoce un gran número de antagonistas de 5-HT_{2A} basados en este tipo de estructura, donde las posiciones C4 y C6 están sustituidas por grupos aromáticos y heteroaromáticos que facilitan el anclaje con los receptores de 5-HT_{2A} de la serotonina.

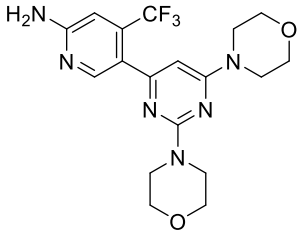
X.; Haznedar, J.; Voliva, C. F.; Iwanowicz, E.; Pecchi, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 34. (d) Burger, M. T.; Pecchi, S.; Wagman, A.; Ni, Z.-J.; Knapp, M.; Hendrickson, T.; Atallah, G.; Pfister, K.; Zhang, Y.; Bartulis, S.; Frazier, K.; Ng, S.; Smith, A.; Verhagen, J.; Haznedar, J.; Huh, K.; Iwanowicz, Ed.; Xin, X.; Menezes, D.; Merritt, H.; Lee, I.; Wiesmann, M.; Kaufman, S.; Crawford, K.; Chin, M.; Bussiere, D.; Shoemaker, K.; Zaror, I.; Maira, S.-M.; Voliva, C. F. *ACS Med. Chem. Lett*. **2011**, *2*, 774.

158 Giblin, G. M. P.; O´Shaughnessy, C. T.; Naylor, A.; Mitchell, W. L.; Eatherton, A. J.; Slingsby, B. P.; Rawlings, D. A.; Goldsmith, P.; Brown, A. J.; Haslam, C. P.; Clayton, N. M.; Wilson, A. W.; Chessell, I. P.; Wittington, A. R.; Green, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2597.

159 (a) Mokrosz, J. L.; Strekowski, L.; Duszyńska, B.; Harden, D. B.; Mokrosz, M. J.; Bojarski, A. J. *Pharmazie* **1994**, *49*, 801. (b) Mokrosz, M. J.; Duszyńska, B.; Klodzinska, A.; Dereń-Wesolek, A.; Chojnacka-Wójicik, E.; Baranowski, T. C.; Abdou, I. M.; Redmore, N. P. Strekowski, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1635. (c) Brorowski, T.; Król, M.; Broclawik, E.; Baranowski, T. C.; Strekowski, L.; Mokrosz, M. J. *J. Med. Chem*. **2000**, *43*, 1901. (d) Paluchowska, M. H.; Bojarski, A. J.; Bugno, R.; Charakchieva-Minol, S.; Wesolowska, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **2003**, *2*, 104.

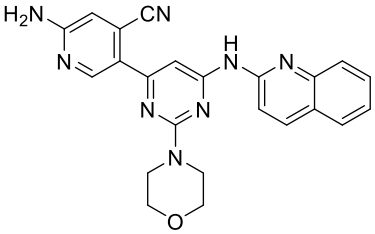
Figura 7

(a) Ejemplos de 2-aminopirimidinas con aminas terciarias en la posición C2.



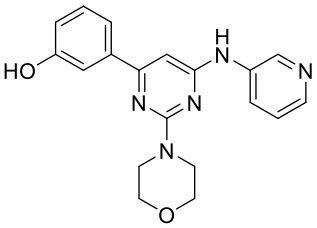
A

NVP-BKM120
Inhibidor quinasa
PI3Kγ clase IA[157c]



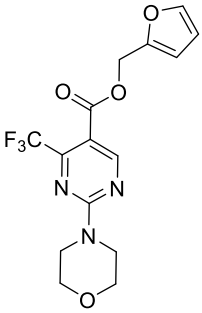
B

Inhibidor quinasa
PI3Kα clase IA[157c]



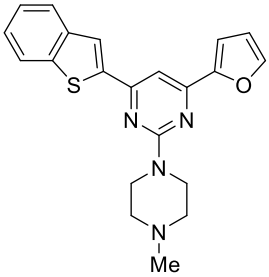
C

Inhibidor quinasa
PI3Kα clase IA[157b]



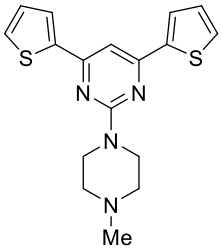
D

Agonista receptor CB2[158]



E

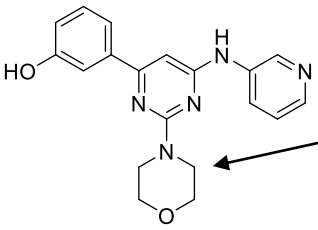
Ligando antagonista
de receptores 5-HT$_{2A}$[159c]



F

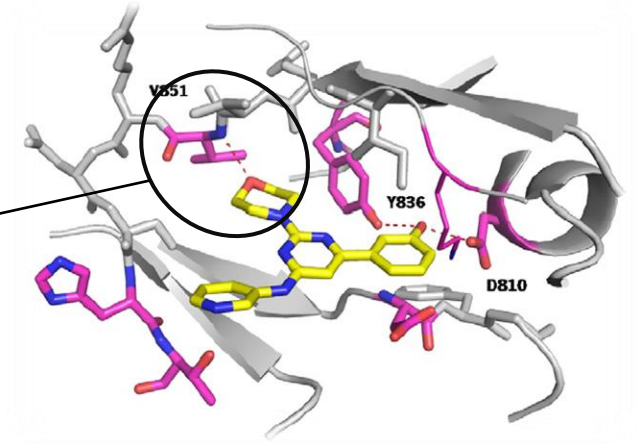
Ligando antagonista
de receptores 5-HT$_{2A}$[159c]

(b) Mecanismo de actuación propuesto de la 2-morfolinopirimidina con la quinasa PI3Kα de clase I (imagen extraída de la ref. 157b).



C

Inhibidor quinasa
PI3Kα clase IA[157b]



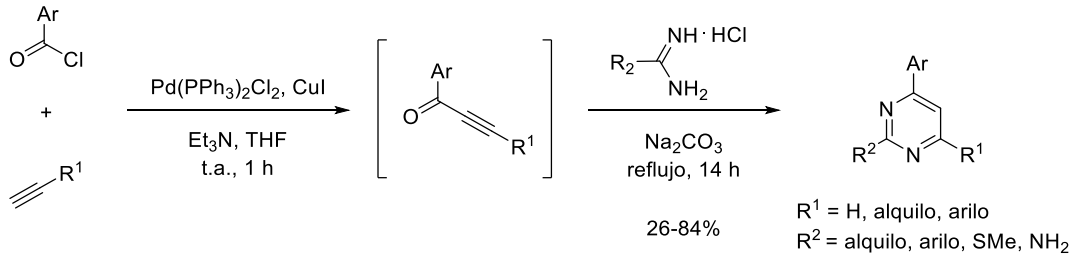
4.2. Síntesis de pirimidinas sustituidas.

Como resultado de la importante actividad farmacológica y biológica que presentan los derivados de pirimidina, el desarrollo de estrategias sintéticas para la preparación de pirimidinas funcionalizadas ha crecido durante los últimos años. Las estrategias de síntesis conocidas se pueden clasificar en función del método sintético empleado:[149c] a) construcción del anillo de pirimidina mediante reacciones de ciclación y de condensación y b) funcionalización del anillo de pirimidina mediante reacciones de metalación directa, reacciones de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) y reacciones de acoplamiento cruzado. Este último grupo de métodos dependen de la reactividad de las pirimidinas, que viene determinada por la estructura electrónica. La mayor electronegatividad del nitrógeno frente al carbono hace que los átomos de carbono del anillo pirimidínico posean una menor densidad de electrones π en comparación con el benceno, convirtiendo a la pirimidina en un sistema π-deficiente, donde las posiciones C2, C4 y C6 son las posiciones con mayor deficiencia electrónica, mientras que la posición C5 es el centro menos deficiente debido a su posición en beta respecto a ambos nitrógenos.[149a]

a) Construcción del anillo de pirimidina.

Esta metodología sintética se encuentra ampliamente desarrollada y existen diferentes variantes que permiten obtener el anillo de pirimidina funcionalizado. La síntesis de Pinner representa la aproximación más común, donde la formación del heterociclo normalmente implica la reacción de un cloruro de ácido, un alquino y una urea en una doble condensación con eliminación de agua, alcohol o haluro de hidrógeno. Una variación de la reacción de Pinner es la síntesis de pirimidinas 2,4-disustituidas y 2,4,6-trisustitiudas a partir de una cetona propargílica obtenida por reacción de Sonogashira entre un cloruro de ácido y un alquino terminal. La posterior reacción con una amidina en presencia de Na_2CO_3 conduce a la formación del heterociclo pirimidina (Esquema 66).[160]

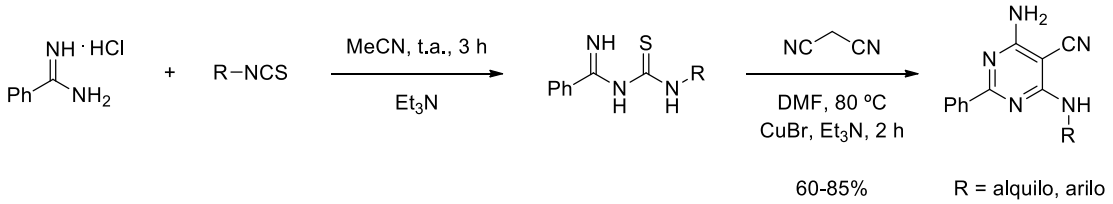
Esquema 66



160 (a) Karpov, A. S.; Müller, T. J. J. *Synthesis* **2003**, *18*, 2815. (b) Karpov, A. S..; Merkul, E.; Rominger, F.; Müller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951.

Otro método de síntesis multicomponente muy recurrente en la formación del anillo de pirimidina es la síntesis de Biginelli, donde se hace reaccionar un aldehído, un acetoacetato de etilo y una urea.[161] Recientemente, basándose en este tipo de reacción multicomponente, se han logrado sintetizar pirimidinas 2,4,5,6-tetrasustituidas a partir de la reacción de distintas *N*-(carbamotiolil)benzamidinas con malononitrilo (Esquema 67).[162] En este caso, las diferentes *N*-(carbamotiolil)-benzamidinas se prepararon por reacción del hidrocloruro de benzamidina con distintos isotiocianatos en presencia de Et_3N.

Esquema 67



Como se puede observar, el empleo de este tipo de metodología clásica permite obtener una gran variedad de pirimidinas funcionalizadas en buenos rendimientos. Sin embargo, esta metodología no permite la introducción selectiva de distintos grupos funcionales en las posiciones C2, C4, C5 y C6 del anillo de pirimidina.

b) Funcionalización del anillo de pirimidina.

Existen tres tipos de metodologías por las que se puede llevar a cabo la funcionalización selectiva del anillo de pirimidina: (1) metalación directa y reacción con electrófilos, (2) sustitución nucleófila aromática (S_NAr) y (3) reacciones de acoplamiento cruzado.

b.1) Metalación directa de pirimidinas y reacción con electrófilos.

La reacción de metalación directa en heterociclos π-deficientes como las pirimidinas, se suele llevar a cabo mediante reacciones de litiación, empleando amiduros de litio como el diisopropilamiduro de litio (LDA) o la 2,2,6,6-tetrametilpiperidinuro de litio (LTMP). En el caso concreto de halopirimidinas, la eficiencia *orto*-directora de grupos halógenos (F, Cl, Br o I) permite dirigir la litiación de forma regioselectiva.[163] No obstante, el marcado carácter π-deficiente del anillo de

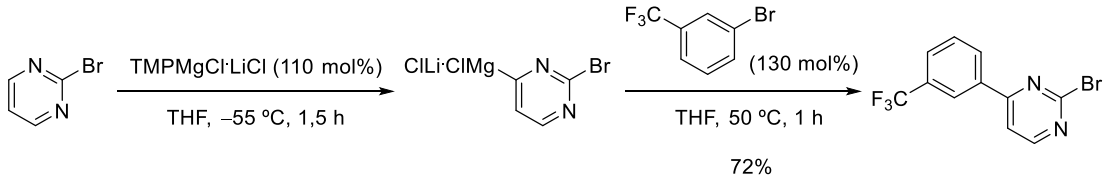
161 (a) Deshmukh, M. B.; Salunkhe, D. R.; Patil, D. R.; Anbhule, P. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651. (b) Xia, S.; Yin, S; Tao, S.; Shi, Y.; Rong, L.; Wei, X.; Zong, Z. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, *38*, 2435.

162 Mahdavi, M.; Kianfard, H.; Saeedi, M.; Ranjbar, P. R.; Shafiee, A. *Synlett* **2016**, *12*, 1689.

163 (a) Radinov, R.; Chanev, C.; Haimova, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4793. (b) Turk, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489. (c) Saczewski, J.; Paluchowska, A.; Klenc, J.; Raux, E.; Barnes, S.; Sullivan, S.; Duszynska, B.; Bojarski, A. J.; Strekowski, L. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 1259.

pirimidina no favorece la reacción de litiación directa, siendo necesario el empleo de condiciones de reacción fuertes.[163a] Por este motivo, el grupo del profesor Knochel (Universidad Ludwing-Maximilians, Munich) desarrolló una metodología de litiación directa empleando como base TMPMgCl·LiCl, que permite la funcionalización selectiva del anillo de pirimidina bajo condiciones de reacción más suaves.[164] El tratamiento de 2-bromopirimidina con TMPMgCl·LiCl a –55 ºC da lugar a la formación del 4-pirimidinilmagnesiano, que posteriormente se hace reaccionar con distintos electrófilos como 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno, obteniéndose el productos correspondiente en un rendimiento del 72% (Esquema 68).[164b]

Esquema 68



b.2) Sustitución nucleófila aromática (S_NAr) sobre pirimidinas.

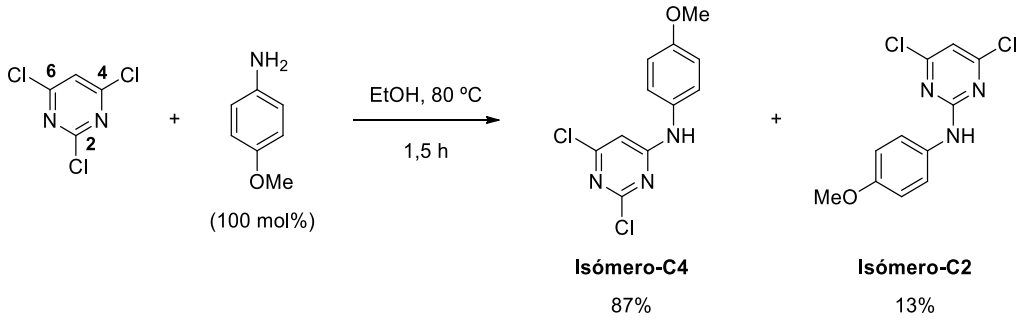
Como se comentó con anterioridad, las pirimidinas polisustituidas con un grupo amino en la posición C2 y C4, presentan una gran variedad de propiedades biológicas y farmacológicas. Debido al carácter π-deficiente del anillo de pirimidina, la sustitución nucleófila aromática (S_NAr) es el método más empleado para la incorporación de grupos amino al anillo. Sin embargo, la preparación de 2- y 4-aminopirimidinas de forma selectiva requiere del empleo de pirimidinas sustituidas con buenos grupos salientes, como el Br o el Cl. Las halopirimidinas más empleadas en las S_NAr con nucleófilos nitrogenados son la 2,4-dicloropirimidina y la 2,4,6-tricloropirimidina.[165] La selectividad de S_NAr sobre halopirimidinas es moderada, ya que aunque la posición C4(C6) es más reactiva que la posición C2,[166] generalmente se obtienen mezclas de isómeros (Esquema 69).

164 (a) Rohbogner, C. J.; Clososki, G. C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503. (b) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497. (c) Mosrin, M.; Boudet, N.; Knochel, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3237. (d) Mosrin, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1468.

165 (a) Delia, T. J.; Stark, D.; Glenn, S. K. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1177. (b) Schomaker, J. M.; Delia, T. M. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1457. (c) Luthin, D. R.; Hong, Y.; Tompkins, E.; Anderes, K. L.; Paderes, G.; Kraynov, E. A.; Castro, M. A.; Nared-Hood, K. D.; Castillo, R.; Gregory, M.; Vazir, H.; May, J.; Anderson, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3635. (d) Sisko, J. T.; Tucker, T.J.; Bilodeau, M. T.; Buser, C. A.; Coll, K. E.; Fernandes, C.; Gibbs, J. B.; Koester, T. J.; Kohl, N.; Lynch, J. J.; Mao, X.; McLoughlin, D.; Miller-Stein, C. M.; Rodman, L. D.; Rickert, K. W.; Sepp-Lorenzino, Shipman, J. M.; Thomas, K. A.; Wong, B. K.; Hartman, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1146.

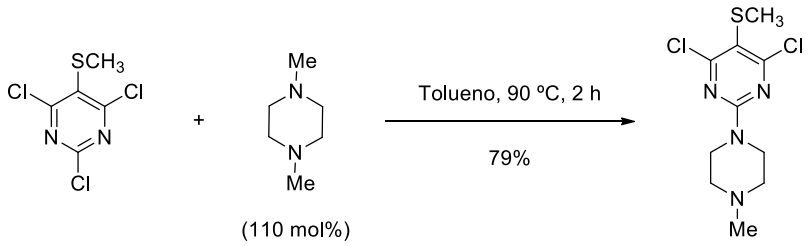
166 (a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. (b) Schöter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetahedron* **2005**, *61*, 2245. (c) Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.

Esquema 69



La incorporación de aminas terciarias, como la *N*-metilpiperazina, mediante sustitución nucleófila aromática (S_NAr) también transcurre de manera regioselectiva en la posición C2 del anillo de pirimidina.[167] Un ejemplo representativo, es la reacción que tiene lugar entre la 5-metiltio-2,4,6-tricloropirimidina y la 1,4-dimetilpiperazina en tolueno, que después de calentar a reflujo durante 2 horas, se obtiene de manera regioselectiva la 2-aminopirimidina correspondiente (Esquema 70).

Esquema 70



b.3) Reacciones de acoplamiento cruzado sobre pirimidinas.

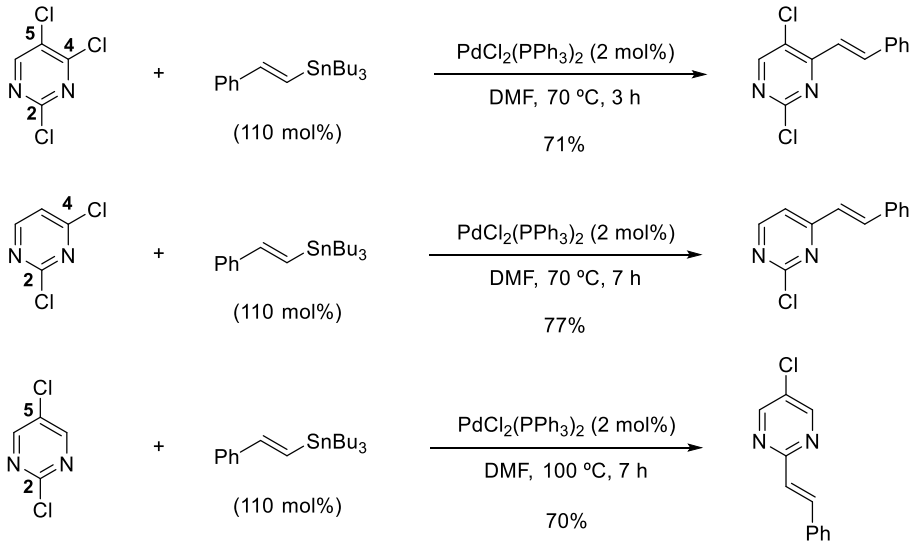
Durante las últimas décadas, la reacción de acoplamiento cruzado se ha convertido en una poderosa herramienta sintética a la hora de funcionalizar regioselectivamente halopirimidinas. Como se ha podido ver en el apartado 2.1.3. de la introducción (página 22), la selectividad de la reacción de acoplamiento cruzado con heterociclos polihalogenados está controlada por la etapa de la adición oxidante, donde el Pd(0) actúa como nucleófilo y ataca preferencialmente a la posición más deficiente electrónicamente. En el caso de pirimidinas con halógenos diferentes, la selectividad observada viene establecida por las energías de disociación, donde el orden de reactividad es: C–I > C–Br > C–Cl >> C–F. Para halógenos idénticos, la reacción de acoplamiento cruzado sigue el mismo orden de reactividad observado para la S_NAr: C4(C6) > C2 >> C5.[165,166] En el caso concreto de cloropirimidinas, teniendo en

167 (a) Guérémy, C.; Audiau, F.; Uzan, A.; Le Fur, G.; Léger, J.-M.; Carpy, A. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1459. (b) Guérémy, C.; Audiau, F.; Renault, C.; Benavides, J.; Uzan, A.; Le Fur, G. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1394.

cuenta que los cloruros de arilo generalmente son sustratos muy poco reactivos en la etapa de adición oxidante, el carácter π-deficiente de la pirimidina facilita la adición oxidante del Pd(0) hacia el enlace carbono-cloro sin necesidad de emplear ligandos voluminosos y caros.

Uno de los primeros estudios de regioselectividad de la reacción de acoplamiento cruzado sobre pirimidinas es la reacción de organometálicos de estaño sobre 2,4-dicloro, 2,5-dicloro y 2,4,5-tricloropirimidinas (Esquema 71).[168] Se observa que para 2,4,5-tricloropirimidinas y 2,4-dicloropirimidinas, la posición más reactiva es la C4, mientras que para las 2,5-cloropirimidinas la posición C2 se encuentra más activada frente al nucleófilo organometálico que la C5, estableciéndose el siguiente orden de reactividad: C4 > C2 > C5.

Esquema 71

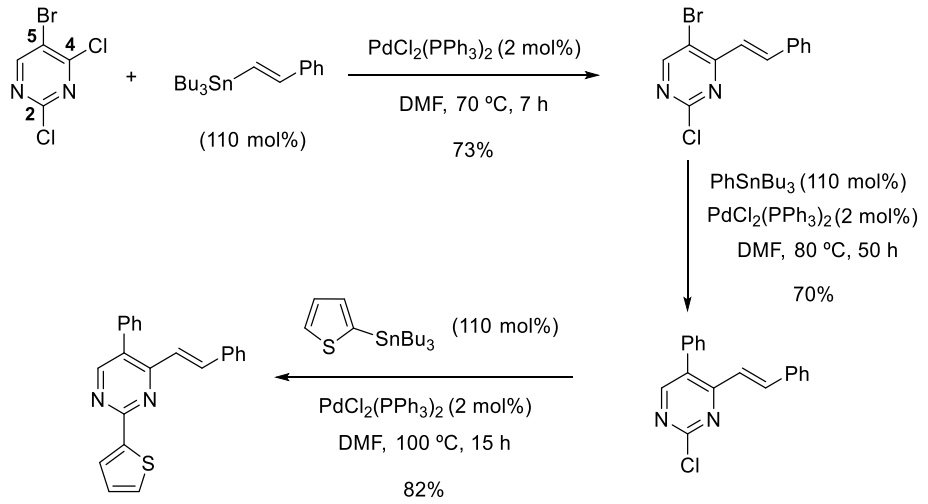


En cuanto a la reacción de organometálicos de estaño con 2,4-dicloro-5-bromopirimidina, cabría esperar que transcurriese de manera quimioselectiva sobre la posición C5, ya que el bromo es mejor grupo saliente que el cloro. Sin embargo, dicha reacción proporcionó la 5-bromo-2-cloropirimidina 4-sustituida correspondiente (Esquema 72).[168c] Esta quimioselectividad por la posición C4 en lugar de C5, viene determinada por la energía de disociación de enlace, donde el carácter π-deficiente del anillo de pirimidina facilita la adición oxidante del Pd(0) hacia el enlace más deficiente electrónicamente, que en este caso es el enlace C–Cl adyacente al átomo de nitrógeno. Posteriormente la (*E*)-5-bromo-2-cloro-4-estirilpirimidina fue empleada como electrófilo en un segundo acoplamiento con fenilestaño, obteniéndose la 2-

168 (a) Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1987**, *41B*, 712. (b) Sandosham, J.; Benneche, T.; Moller, B. S.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1988**, *42B*, 455. (c) Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 62.

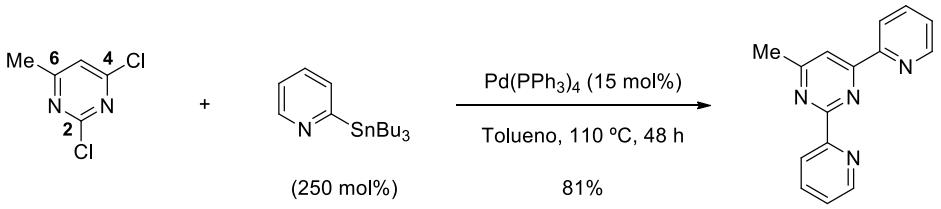
cloropirimidina 4,5-disustituida correspondiente en un rendimiento del 70% (Esquema 72). Finalmente, el enlace menos reactivo C–Cl de la posición C2, se hizo reaccionar con tributil(tiofen-2-il)estaño, obteniendo la 2,4,5-pirimidina trisustituida en un buen rendimiento (82%, Esquema 72).

Esquema 72



Además de la introducción de grupos alquenílicos y arílicos en el anillo de pirimidina, los organometálicos de estaño también permiten incorporar grupos heteroarílicos. Así, la reacción de la 2,4-dicloro-6-metilpirimidina con un exceso de 2-(tributilestannil)piridina (250 mol%) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$, proporciona la 2,4-di(piridin-2-il)-6-metilpirimidina en un rendimiento del 81% (Esquema 73).[169]

Esquema 73



Al igual que en las reacciones de Stille, la naturaleza electrónica π-deficiente del anillo de pirimidina hace de este heterociclo un sistema muy reactivo frente a otros nucleófilos como los ácidos borónicos.[170] En un primer estudio de la reacción de Suzuki con 2,4,6-trihalopirimidinas,[170a] se determinó que las cloropirimidinas ofrecen mejores resultados de regioselectividad obteniéndose un único producto, frente a

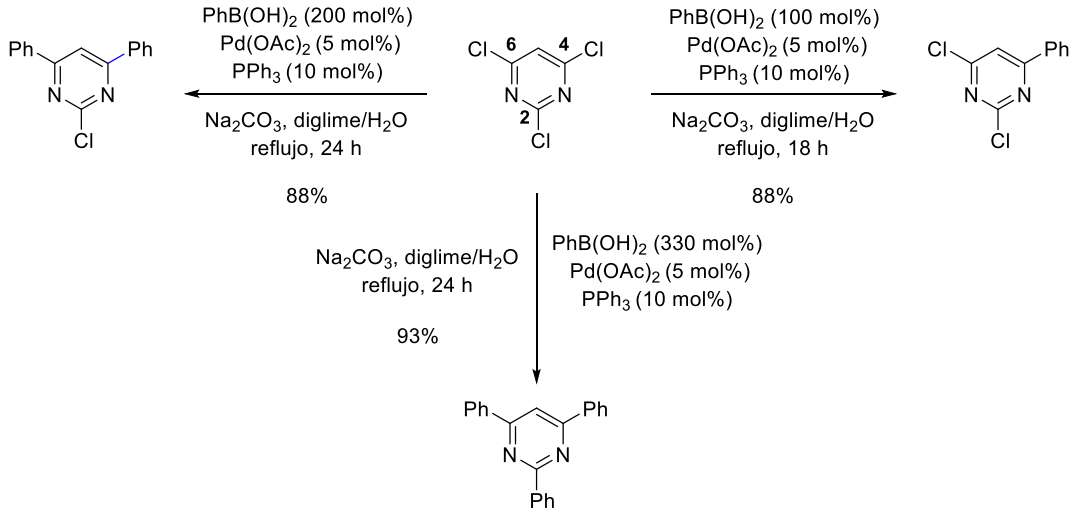
169 Hadad, C.; Achelle, S.; García-Martínez, J. C.; Rodríguez-López, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3837.

170 (a) Schomaker, J. M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7125. (b) Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416. (c) Large, J. M.; Clarke, M.; Williamson, D. M.; McDonald, E.; Collins, I. *Synlett* **2006**, *6*, 861.

yodo- y bromopirimidinas donde se obtienen mezclas de isómeros, mientras que la reactividad de fluoropirimidinas es nula.

La reacción de la 2,4,6-tricloropirimidina con un equivalente de ácido fenilborónico, proporciona de manera regioselectiva 2,6-dicloro-4-fenilpirimidina en un 88% de rendimiento, junto con pequeñas cantidades de pirimidinas di- y trisustituidas. Por otro lado, el empleo de 2 equivalentes de ácido fenilborónico proporciona 2-cloro-4,6-difenilpirimidina en un 88%, demostrando una mayor selectividad de los ácidos borónicos por la posición C6 frente a la C2; mientras que el empleo de 3.3 equivalentes del ácido fenilborónico proporciona la pirimidina trisustituida en un 93% de rendimiento (Esquema 74).[170a]

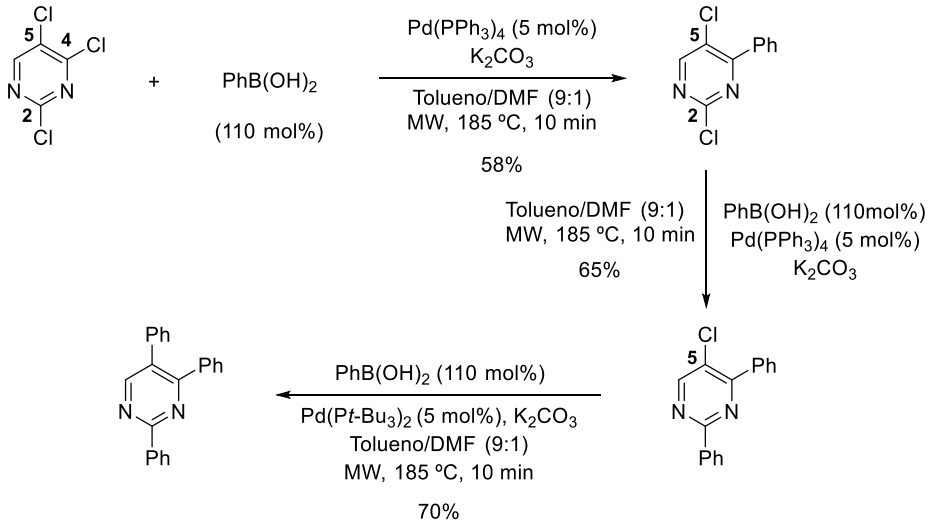
Esquema 74



En el caso de 2,4,5-tricloropirimidinas, se ha observado que los ácidos borónicos aromáticos reaccionan preferentemente en el orden C4 > C2 > C5, siendo necesario emplear un catalizador de Pd(0) más activado, como el $Pd(P\textit{t}\text{-}Bu_3)_2$, para que tenga lugar el acoplamiento en C5 (Esquema 75).[171]

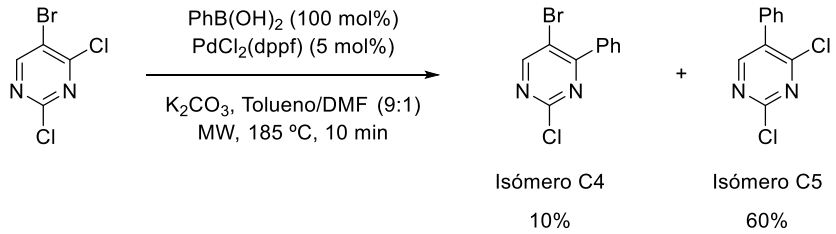
171 Ceide, S. C.; Montalban, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4415.

Esquema 75



La reacción de acoplamiento cruzado empleando ácidos borónicos también se ha llevado a cabo sobre derivados de pirimidinas con más de un sustituyente halogenado distinto, observándose una importante disminución en la regioselectividad. En este sentido, el tratamiento de 2,4-dicloro-5-bromopirimidina con una cantidad estequiométrica de ácido fenilborónico en presencia de $PdCl_2$(dppf), proporciona una mezcla de isómeros, siendo el isómero mayoritario la 2,4-dicloro-5-fenilpirimidina (Esquema 76).[171]

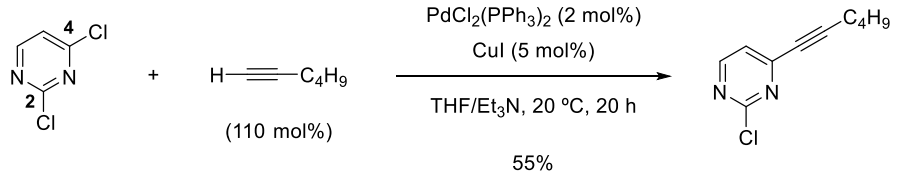
Esquema 76



La elevada reactividad de las halopirimidinas en reacciones de acoplamiento cruzado ha permitido incorporar diferentes sustituyentes alquinílicos en el anillo de pirimidina mediante la reacción de Sonogashira. El primer estudio de regioselectividad de la reacción de Sonogashira con halopirimidinas se llevó a cabo empleando como sustrato 2,4-dicloropirimidina, que se hizo reaccionar con 1-hexino en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$ y CuI, obteniéndose la 2-cloro-4-hexenilpirimidina como único producto en un rendimiento moderado del 55%, confirmándose que la posición C4 es la más reactiva frente a las condiciones de Sonogashira (Esquema 77).[172]

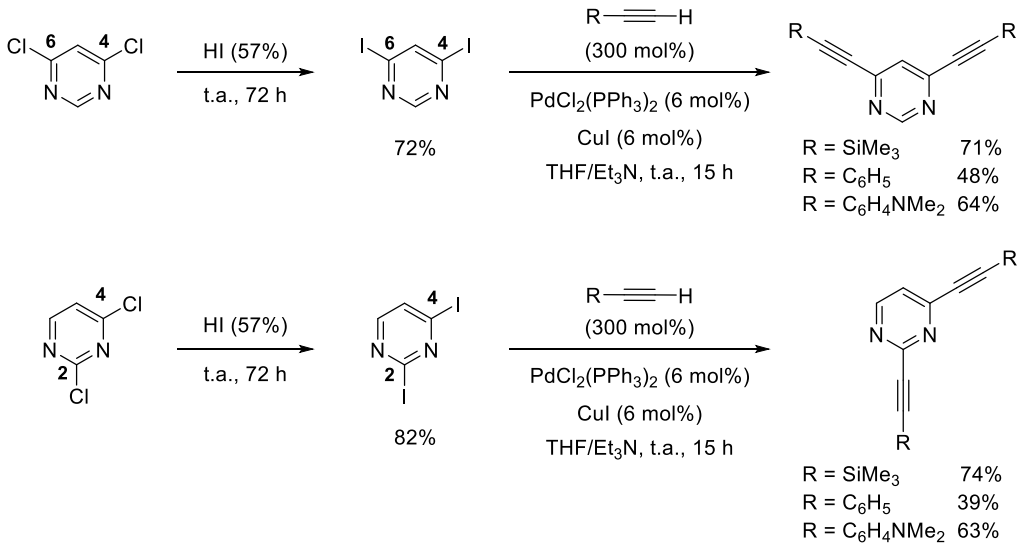
172 Mangalagiu, I.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 914.

Esquema 77



La reacción de Sonogashira también se ha estudiado con otros haluros como las 2,4-diyodopirimidinas y las 4,6-diyodopirimidinas, preparadas a partir de los cloruros correspondientes por sustitución nucleófila.[173] La reacción de estas yodopirimidinas con diferentes alquinos en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$ y CuI, proporciona pirimidinas 2,4- y 4,6-disustituidas en moderados rendimientos, observándose que la reactividad de las yodopirimidinas bajo condiciones de Sonogashira mejora ligeramente los resultados obtenidos con las cloropirimidinas (Esquema 78).

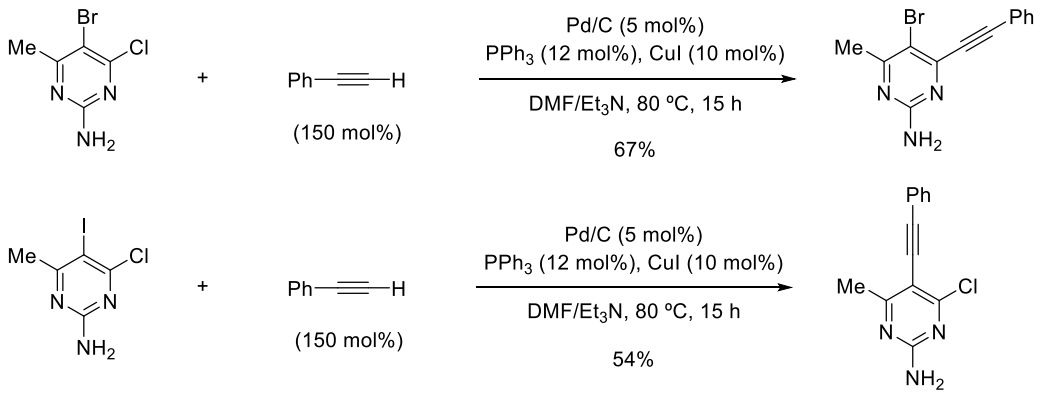
Esquema 78



Por otra parte, también se ha estudiado la reacción de Sonogashira sobre pirimidinas con más de un sustituyente halogenado distinto, como la 5-bromo-4-cloropirimidina y la 4-cloro-5-yodopirimidina empelando como catalizador la mezcla de Pd/C–CuI–PPh_3.[174] Para la 5-bromo-4-cloropirimidina se observó que el enlace C–Cl se encuentra más activado frente a las condiciones de Sonogashira que el enlace C–Br, obteniendo el producto de monoacoplamiento correspondiente en un rendimiento del 67% (Esquema 79). En el caso de la 4-cloro-5-yodopirimidina, la reacción transcurre quimioselectivamente en la posición C5, obteniéndose la pirimidina correspondiente en un moderado rendimiento (54%, Esquema 79).

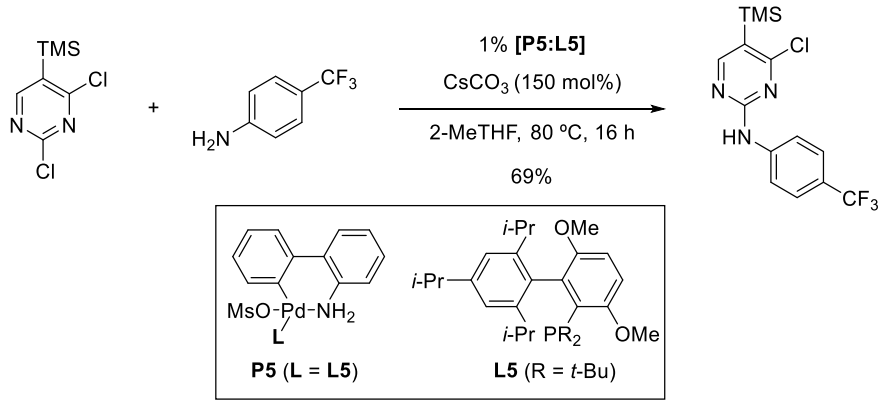
173 Achelle, S.; Ramondenc, Y.; Dupas, G.; Plé, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2783.
174 Pal, M.; Batchu, V. R.; Swamy, N. K.; Padakanti, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3923.

Esquema 79



Recientemente, el grupo del profesor Buchwald (Instituto Tecnológico de Massachusetts, USA) ha desarrollado una nueva reacción de aminación regioselectiva de 2,4-dicloropirimidinas catalizada por paladio.[175] La combinación de un precatalizador de paladio de tercera generación, como el complejo de metanosulfonato 2-aminobifenilpaladio **P5** (Esquema 80), junto con ligandos dialquilbiarilfosfinas, como el *t*-BuBrettPhos (**L5**), da lugar a la formación de un complejo de paladio altamente activo que permite la aminación regioselectiva en la posición C2 del anillo de pirimidina, obteniéndose exclusivamente 2-amonipirimidinas en buenos rendimientos.[175b] Además, la presencia del grupo trimetilsililo (TMS) en la posición C5 de la pirimidina contribuye a dirigir la sustitución nucleófila aromática hacia la posición C2.

Esquema 80



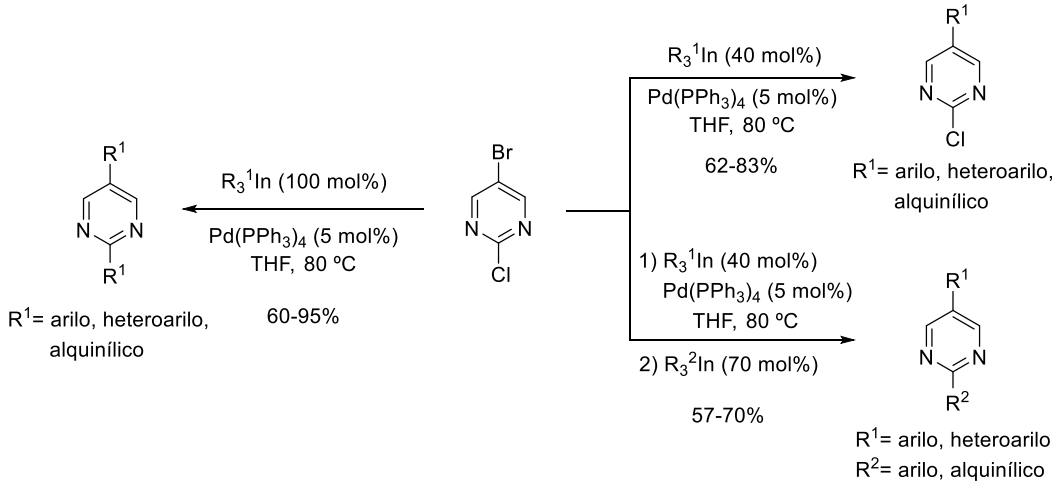
La reacción de acoplamiento cruzado sobre halopirimidinas bajo catálisis de paladio también ha sido estudiada por este grupo de investigación empleando como nucleófilo organometálicos de indio(III).[176] La reacción de diferentes triorganoíndicos

175 (a) Peng, Z.-H.; Journet, M.; Humphrey, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 395. (b) Smith, S. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2180.

176 Mosquera, A.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3745.

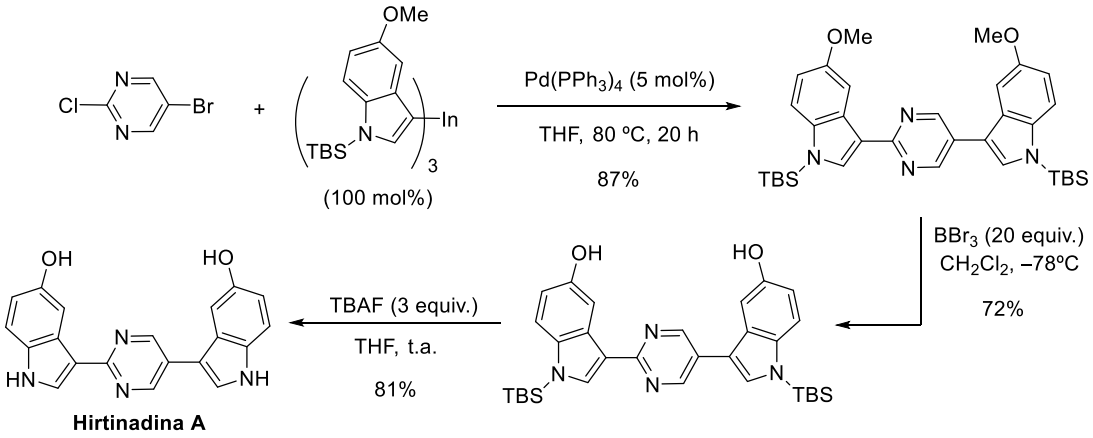
con 5-bromo-2-cloropirimidina, tiene lugar de forma quimioselectiva sobre la posición C5 en lugar de la posición C2, proporcionando pirimidinas mono- y disustituidas en función de la cantidad de organometálico empleado (40 o 100 mol%). Además, en este mismo trabajo también se llevó a cabo la reacción de acoplamiento *one-pot* secuencial, obteniéndose pirimidinas no simétricas sin necesidad de añadir una cantidad adicional de catalizador. Las reacciones transcurren en buenos rendimientos, pudiendo transferir grupos aromáticos, heteroaromáticos y alquinílicos en tiempos cortos de reacción, y con elevada economía atómica ya que se transfieren los tres grupos orgánicos unidos al indio (Esquema 81).

Esquema 81



Esta metodología permitió llevar a cabo la primera síntesis del alcaloide bis-indólico Hirtinadina A, producto natural con actividad citotóxica frente a la leucemia L1210 y el carcinoma epidermoide humano, cuya etapa clave consistió en la reacción de acoplamiento cruzado doble catalizada por paladio entre un organometálico de indio(III) con tres grupos indoílo y la 5-bromo-2-cloropirimidina (Esquema 82).[176]

Esquema 82



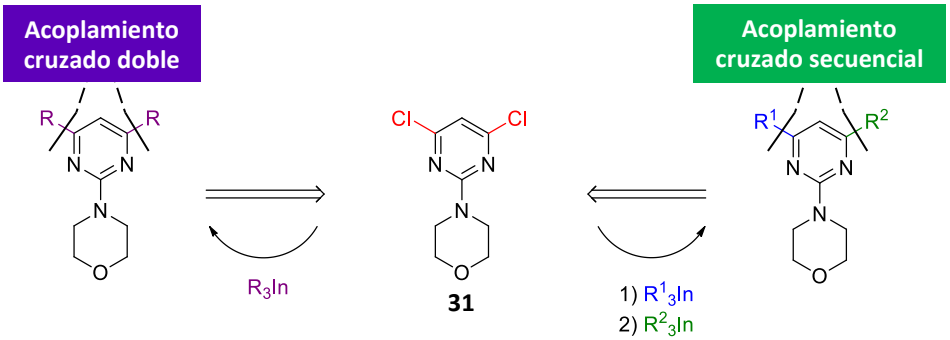
Como se ha podido comprobar hasta el momento, el carácter π-deficiente de la pirimidina permite llevar a cabo la incorporación de grupos arílicos, heteroarílicos, alquenílicos y alquinilícos de manera regioselectiva mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Además, se debe de tener en cuenta que la deficiencia electrónica de la pirimidina facilita la adición oxidante del paladio al enlace carbono–halógeno empleándose generalmente catalizadores de paladio con ligandos triarilfosfina tradicionales.

4.3. Resultados y discusión.

Basándonos en estos antecedentes y teniendo en cuenta la elevada regioselectividad demostrada por las halopirimidinas en las reacciones de acoplamiento cruzado, nos planteamos el estudio de la selectividad de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con 2-aminoalquil-4,6-dihalopirimidinas, con el fin de obtener 2-aminoalquilpirimidinas 4,6-susituidas simétricas y no simétricas de interés farmacológico. La elección de este tipo de estructuras pirimidínicas radica en las importantes propiedades farmacológicas que presentan como inhibidores de quinasas PI3K de clase IA[157,158] o como ligandos antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina.[159]

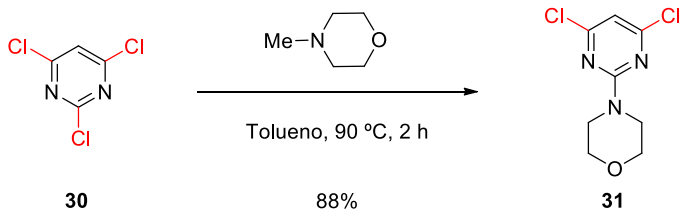
Para este estudio de la reactividad de los organometálicos de indio, en primer lugar, se seleccionó como electrófilo la 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**, Esquema 83), considerando que las pirimidinas que poseen un grupo morfolino en la posición C2 del anillo exhiben actividad biológica.[157–159] La síntesis de pirimidinas 4,6-disustituidas con un grupo morfolino en la posición C2, se planteó como una secuencia de reacciones de acoplamiento cruzado en el caso de la síntesis de pirimidinas no simétricas y como una reacción de acoplamiento cruzado doble para la síntesis de pirimidinas simétricas (Esquema 83).

Esquema 83



La preparación de 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**) se llevó a cabo mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.[167b] Para ello se hizo reaccionar 2,4,6-tricloropirimidina (**30**) con *N*-metilmorfolina a 90 ºC en tolueno durante 2 horas, proporcionó **31** en un rendimiento del 88% (Esquema 84).

Esquema 84



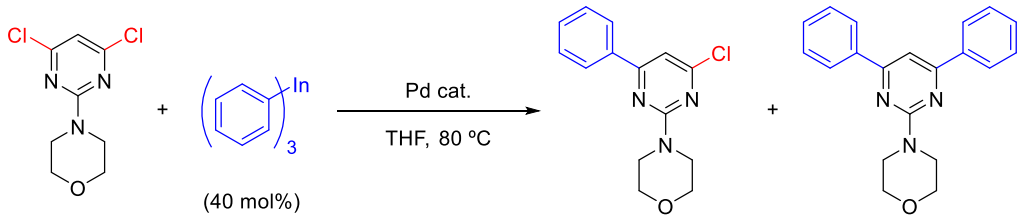
4.3.1. Reacciones de acoplamiento cruzado selectivas con 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina.

El primer objetivo que nos planteamos fue estudiar la selectividad de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) en las posiciones equivalentes C4 y C6 de la pirimidina **31** (Tabla 8).

Inicialmente, se buscaron las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de monoacoplamiento con la 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**). Como nucleófilo se escogió el trifenilindio (Ph_3In), el cual ha sido utilizado con éxito por este grupo de investigación en reacciones de acoplamiento cruzado selectivo $C(sp^2)$-$C(sp^2)$.[69,77–79] Teniendo en cuenta que **31** presenta más de una posición reactiva y que los organometálicos de indio transfieren los tres grupos unidos al indio, se empleó un 40 mol% del triorganoíndico. La reacción se ensayó con distintos catalizadores de paladio, como $PdCl_2$(dppf), $PdCl_2(PhCN)_2$, $Pd_2(dba)_3$/P(furil)$_3$ y $Pd(PPh_3)_4$, que han proporcionado buenos resultados en reacciones de acoplamiento cruzado sobre sustratos heteroarílicos similares.[168,173] Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8. La reacción de **31** con un 40 mol% de trifenilindio en presencia de $PdCl_2$(dppf) (4 mol%), condujo a la mezcla del producto de monoacoplamiento (**32m**) y diacoplamiento (**32d**) en bajos rendimientos (Tabla 8, entrada 1). Cuando se emplearon otros catalizadores de paladio como $PdCl_2(PhCN)_2$ y $Pd_2(dba)_3$/P(furil)$_3$, se obtuvieron resultados similares, tanto en términos de selectividad como de rendimiento (Tabla 8, entradas 2 y 3). Los mejores resultados se obtuvieron con el empleo de un 4 mol% de $Pd(PPh_3)_4$ en THF a 80 ºC durante 18 horas, que permitió

aislar el producto de monoacoplamiento en la posición C4 (**32m**) en un rendimiento del 83% (Tabla 8, entrada 4).

Tabla 8. *Estudio de las condiciones de reacción de acoplamiento cruzado de 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina con Ph_3In bajo catálisis de paladio.*



31 **32m** **32d**

Entrada	Catalizador (4 mol%)	t(h)	Rendimiento (%)
1	$PdCl_2(dppf)$	20	**32m** (40), **32d** (20)
2	$PdCl_2(PhCN)_2$	17	**32m** (33), **32d** (14)
3	$Pd_2(dba)_3$ / $P(furil)_3$[a]	21	**32m** (25), **32d** (10)
4	$Pd(PPh_3)_4$	18	**32m** (83)

[a] 2.5 mol% de $Pd_2(dba)_3$ y 10 mol% de $P(furil)_3$

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se decidió ensayar otras especies organometálicas de indio(III) con el objetivo de conocer la versatilidad de la reacción. Al igual que se hizo con los imidazoles (Capítulo 3), decidimos incorporar un grupo organofluorado, concretamente, la unidad trifluorometilfenilo, que se encuentra en una amplia variedad de moléculas con interesantes propiedades biológicas.[177] De este modo, la reacción de **31** con tri(*p*-trifluorometilfenil)indio (40 mol%), bajo las mismas condiciones experimentales descritas anteriormente, proporcionó exclusivamente el producto de monoacoplamiento **33** en un rendimiento del 85% después de 17 horas a reflujo (Tabla 9, entrada 1). La reacción de acoplamiento cruzado de **31** con un triorganoíndico arílico más voluminoso, como tri(naftalen-1-il)indio, en presencia de $Pd(PPh_3)_4$, dio lugar, después de 20 horas de reacción, al producto de acoplamiento cruzado selectivo **34** (66%, Tabla 9, entrada 2). A continuación, se estudió la selectividad de organometálicos de indio(III) heteroarílicos, haciendo reaccionar tri(tiofen-2-il)indio con **31** bajo las mismas condiciones de

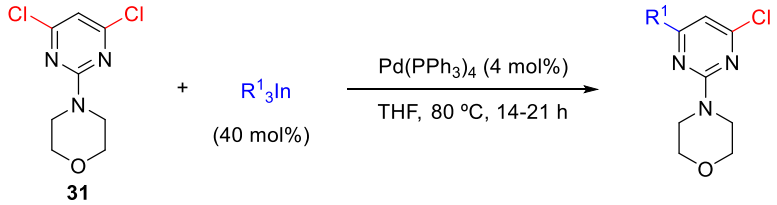
177 (a) Rankovic, Z.; Cai, J.; Fradera, X.; Dempster, M.; Mistry, A.; Mitchell, A.; Long, C.; Hamilton, E.; King, A.; Boucharens, S.; Jamieson, C.; Gillespie, J.; Cumming, I.; Uitdehaag, J.; Zeeland, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1488. (b) Cai, J.; Robinson, J.; Belshaw, S.; Everett, K., Fradera, X.; Zeeland, M.; Berkon, L.; Rijnsbergen, P.; Popplestone, L.; Baugh, M.; Dempster, M.; Bruin, J.; Hamilton, W.; Kinghorn, E.; Westwood, P.; Ker, J.; Rankovic, Z.; Arbuckle, W.; Bennett, D. J.; Jones, P. S.; Long, C.; Martin, I.; Uitdehaag, J. C. M.; Meulemans, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6890.

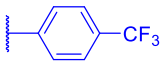
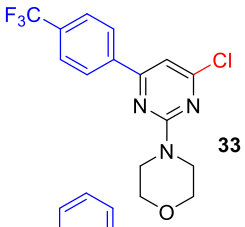
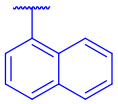
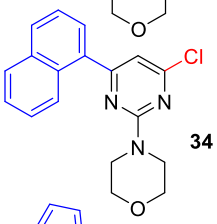
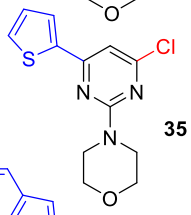
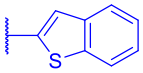
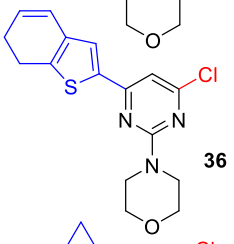
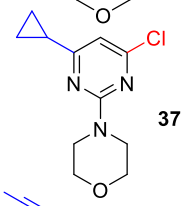
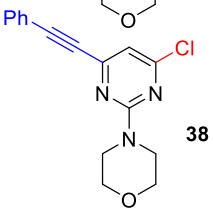
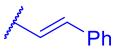
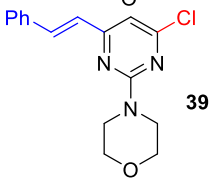
reacción, obteniéndose el producto de monoacoplamiento **35** en un rendimiento del 70% después de 21 horas a reflujo (Tabla 9, entrada 3). También se llevó a cabo el acoplamiento cruzado selectivo con tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (40 mol%) proporcionó el producto de monoacoplamiento **36** después de 17 horas de reacción (74%, Tabla 9, entrada 4).

Después de estudiar la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) arílicos y heteroarílicos, se investigó la selectividad de la reacción empleando un organometálico alquílico. Se seleccionó el grupo ciclopropilo debido a que esta estructura se encuentra presente en numerosos productos naturales como terpenoides, esteroides, aminoácidos o alcaloides.[178] La reacción de **31** con el organometálico alquílico tri(ciclopropil)indio (40 mol%), bajo las mismas condiciones de reacción descritas proporcionó el producto de acoplamiento cruzado selectivo **37** después de 14 horas a reflujo (70%, Tabla 9, entrada 5). En un paso más por estudiar la versatilidad de la metodología, se hizo reaccionar **31** con organometálicos de indio(III) alquenílicos y alquinílicos. Cabe destacar que, como se ha discutido en la introducción de este capítulo, la incorporación de grupos alquinílicos en el anillo de pirimidina mediante la reacción de Sonogashira, proporciona los productos esperados en rendimientos entre moderados y bajos.[172–174] Animados por este hecho, se estudió el acoplamiento cruzado de la 2-morfolinopirimidina **31** con el organometálico alquinílico trifeniletinilindio (40 mol%), que tras 18 horas a 80 ^{o}C en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%), condujo al producto de monoacoplamiento **38** en un rendimiento moderado del 46%, similar a los descritos en la bibliografía (Tabla 9, entrada 6). Análogamente, la reacción de acoplamiento cruzado selectivo del organometálico alquenílico tri(*E*-feniletenil)indio (40 mol%) con **31**, bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionó el producto de monoacoplamiento **39** en un rendimiento del 42% (Tabla 9, entrada 7).

178 (a) Wessjoham, L. A.; Brandt, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625. (b) Tang, P.; Qin, Y. *Synthesis* **2012**, *44*, 2969. (c) Luckhurst, C. A.; Breccia, P.; Stott, A. J.; Aziz, O.; Birch, H. L.; Bürli, R. W.; Hughes, S. J.; Jarvis, R. E.; Lamers, M.; Leonard, P. M.; Matthews, K. L.; McAllister, G.; Pollack, S.; Saville-Stones, E.; Wishart, G.; Yates, D.; Dominguez, C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 34.

Tabla 9. *Reacción de acoplamiento cruzado selectivo de organometálicos de indio(III) con 4,6-diclo-2-morfolinopirimidna (**31**) bajo catálisis de paladio.*



Entrada	R^1	Producto	Rendimiento (%)
1		 **33**	85
2		 **34**	66
3		 **35**	70
4		 **36**	74
5		 **37**	70
6		 **38**	46
7		 **39**	42

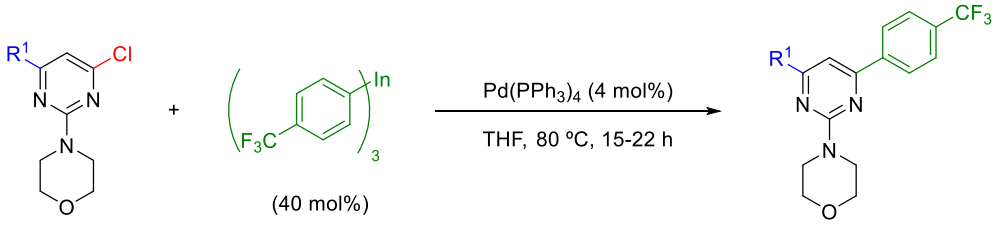
Los resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento cruzado selectivo de organometálicos de indio(III) sobre la 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**) catalizada por $Pd(PPh_3)_4$ (Tabla 9, entradas 1-7) muestran que la reacción tiene lugar preferentemente sobre una de las posiciones C4(C6) equivalentes, obteniéndose en todos los casos como único producto el producto de monoacoplamiento, sin obtener en ningún caso como producto secundario la formación del producto de acoplamiento cruzado doble.

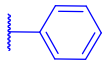
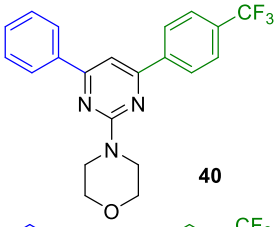
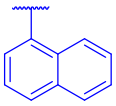
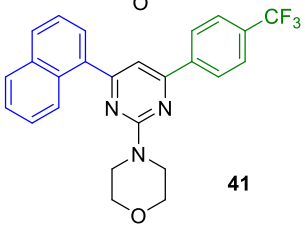
4.3.2. Reacciones de acoplamiento cruzado con 6-cloro-2-morfolinopirimidinas 4-sustituidas.

Una vez estudiada la selectividad de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) de diferente naturaleza con 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**), se abordó la síntesis de pirimidinas 4,6-disustituidas no simétricas mediante una segunda reacción de acoplamiento cruzado a partir de los productos de monoacoplamiento obtenidos en la etapa anterior. La elección adecuada de los organometálicos de indio(III) va a permitir acceder a una nueva batería de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas con potencial interés farmacológico.

Con este objetivo, el primer ensayo consistió en comprobar si las condiciones de reacción descritas para obtener pirimidinas monosustituidas también eran adecuadas para llevar a cabo un segundo acoplamiento sobre el átomo de cloro en C6. De este modo, se ensayó la reacción de tri(*p*-trifluorometilfenil)indio (40 mol%) sobre la 6-cloro-2-morfolinopirimidina **32m** en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%) y en THF a 80 ^{o}C durante 22 horas, conduciendo al producto de acoplamiento cruzado secuencial **40** en un excelente rendimiento (90%, Tabla 10, entrada 1). De manera análoga, se hizo reaccionar el producto de monoacoplamiento **34** con tri(*p*-trifluorometilfenil)indio (40 mol%) bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionando la 2-morfolinapirimidina 4,6-disustituida no simétrica **41** (70%, Tabla 10, entrada 2).

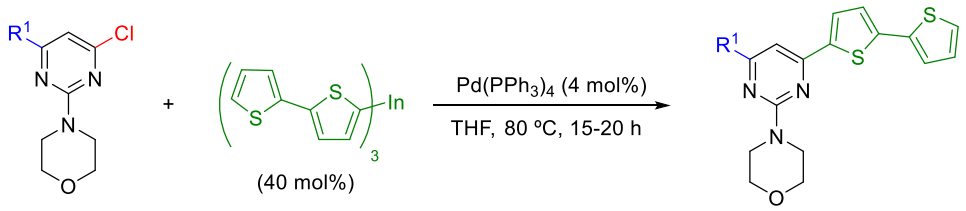
Tabla 10. *Reacción de acoplamiento cruzado secuencial de tri(p-trifluorometilfenil)indio con 6-cloro-2-morfolinopirimidinas bajo catálisis de paladio.*

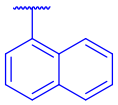
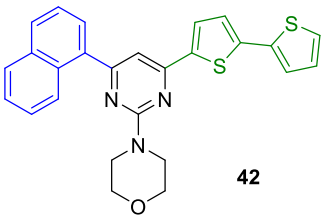
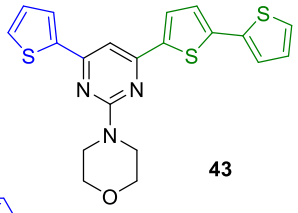
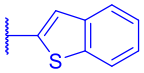
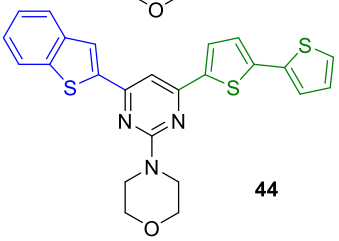


Entrada	R^1	Producto	Rendimiento (%)
1	 **32m**	 **40**	90
2	 **34**	 **41**	70

Con el fin de extender la aplicabilidad de la metodología desarrollada, se estudió la reacción de acoplamiento cruzado secuencial con organometálicos de indio heteroarílicos. Como nucleófilo heteroaromático, inicialmente se seleccionó el tri(2,2´-bitiofenil)indio, que al reaccionar con el producto de monoacoplamiento **34**, bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionó el producto disustituido **42** en un rendimiento del 79% (Tabla 11, entrada 1). Análogamente, la reacción de un 40 mol% de tri(2,2´-bitiofenil)indio con los electrófilos **35** y **36** permitió obtener los correspondientes productos de acoplamiento cruzado secuencial **43** y **44** en buenos rendimientos (74–80%, Tabla 11, entradas 2 y 3).

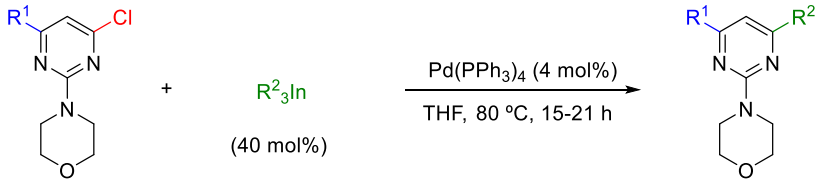
Tabla 11. *Reacción de acoplamiento cruzado secuencial de tri(2,2´-bitiofenil)indio con 6-cloro-2-morfolinopirimidinas bajo catálisis de paladio.*

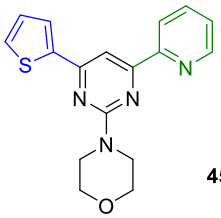
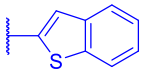
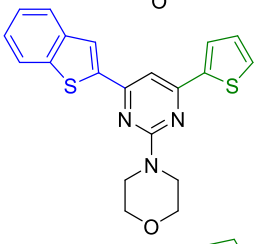
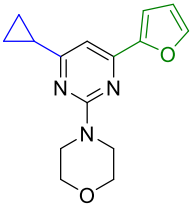


Entrada	R^1	Producto	Rendimiento (%)
1	 **34**	 **42**	79
2	 **35**	 **43**	80
3	 **36**	 **44**	74

En vista de los buenos resultados obtenidos en este segundo acoplamiento con el nucleófilo tri(2,2´-bitiofenil)indio, se llevó a cabo el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado secuencial con otros organometálicos de indio heteroarílicos. Como se pudo ver al comienzo del presente capítulo, las 2-morfolinopirimidinas con un grupo piridina en una de las posiciones C4(C6), presentan actividades biológicas interesantes como agentes inhibidores de las quinasas PI3K de clase IA.[157c] Por este motivo, se preparó el organometálico de indio heteroarílico nitrogenado tri(piridin-2-il)indio y se hizo reaccionar con **35** en presencia de un 4 mol% de $Pd(PPh_3)_4$, proporcionando el producto de acoplamiento secuencial **45** en un 66% de rendimiento (Tabla 12, entrada 1). A continuación, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado con otro nucleófilo heteroarílico, el tri(tiofen-2-il)indio. La reacción de **36** con tri(tiofen-2-il)indio (40 mol%), bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionó el producto de acoplamiento secuencial **46** (73%, Tabla 12, entrada 2). Finalmente, se ensayó la reacción de la 4-ciclopropilpirimidina **37** con tri(2-furil)indio (40 mol%), conduciendo después de 21 horas a reflujo al producto de acoplamiento cruzado secuencial **47** en un rendimiento del 65% (Tabla 12, entrada 3).

Tabla 12. *Reacción de acoplamiento cruzado secuencial de organometálicos de indio heteroarílicos con 6-cloro-2-morfolinopirimidinas bajo catálisis de paladio.*



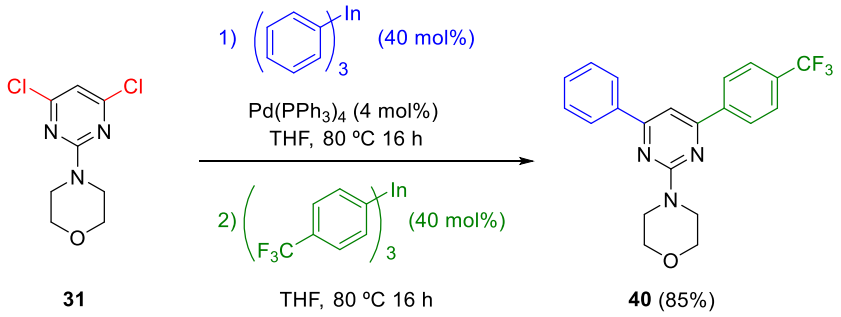
Entrada	R^1	R^2	Producto	Rendimiento (%)
1	 **35**		 **45**	66
2	 **36**		 **46**	73
3	 **37**		 **47**	65

Los resultados obtenidos, que se resumen en las Tablas 10–12, ponen de manifiesto la eficiencia y versatilidad de los organometálicos de indio(III) arílicos y heteroarílicos, necesitándose tan sólo un 40 mol% de triorganoíndico para llevar a cabo una segunda reacción de acoplamiento cruzado en la posición C6 del anillo de pirimidina. Esta metodología ha permitido obtener una amplia variedad de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas no simétricas con potencial interés farmacológico.

A la vista de estos resultados, nos planteamos abordar el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* con 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**). Para ello, se llevó a cabo un único ensayo empleando trifenilindio (40 mol%) y como catalizador $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%), condiciones para las que se habían observado buenos resultados en la reacción de monoacoplamiento con **31**. Después de 16 horas de reacción a reflujo se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf y se añadió un segundo organometálico de indio, el tri(*p*-trifluorometilfenil)indio (40

mol%), obteniéndose tras 16 horas de reacción el producto de acoplamiento secuencial correspondiente (**40**, Esquema 85) en un rendimiento global del 85%.

Esquema 85



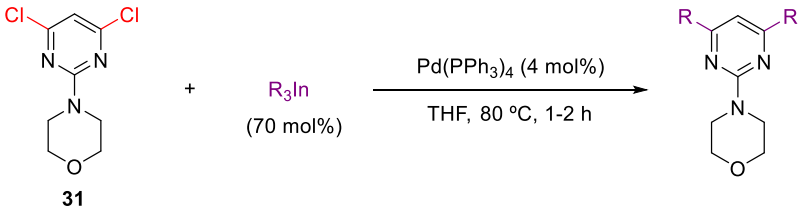
A la vista de este resultado, se ha comprobado que el empleo de tan solo un 40 mol% de triorganoíndico en cada etapa, permite la obtención del producto de acoplamiento secuencial en un excelente rendimiento del 85% frente al rendimiento global por etapas del 75%, sin la necesidad de aislar el intermedio. Además, no se observó una pérdida significativa en la actividad del catalizador, ya que el segundo acoplamiento sobre el enlace C–Cl tuvo lugar sin necesidad de añadir una cantidad adicional del mismo.

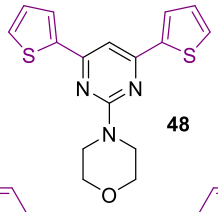
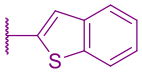
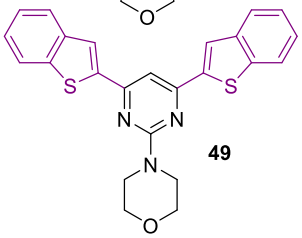
4.3.3. Reacciones de acoplamiento cruzado doble con 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidinas.

Una vez estudiada la reacción de acoplamiento cruzado selectiva y secuencial de organometálicos de indio(III) con 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**), como último objetivo nos planteamos la síntesis de pirimidinas 4,6-disustituidas simétricas mediante la reacción de acoplamiento cruzado doble. Teniendo presente la actividad antagonista de receptores 5-HT_{2A} de la serotonina que presentan algunos derivados de 2-aminopirimidinas (Figura 8a, compuestos **E** y **F**),[159] nos planteamos la síntesis de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas simétricas con grupos heteroarílicos, con el objetivo de preparar productos con potencial interés farmacológico.

Bajo dicha perspectiva, decidimos ensayar la reacción de **31** con tri(tiofen-2-il)indio (70 mol%) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%) en THF seco, obteniéndose después de 1 hora a reflujo el producto de acoplamiento cruzado doble **48** en un excelente rendimiento (90%, Tabla 13, entrada 1). Del mismo modo, la reacción de **31** con tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio, bajo las mismas condiciones experimentales, condujo después de 2 horas de reacción al producto de acoplamiento cruzado doble **49** (95%, Tabla 13, entrada 2).

Tabla 13. *Reacción de acoplamiento cruzado doble de organometálicos de indio(III) heteroarílicos con 4,6-diclo-2-morfolinopirimidina (**31**) bajo catálisis de paladio.*



Entrada	R	Producto	Rendimiento(%)
1		 **48**	90
2		 **49**	95

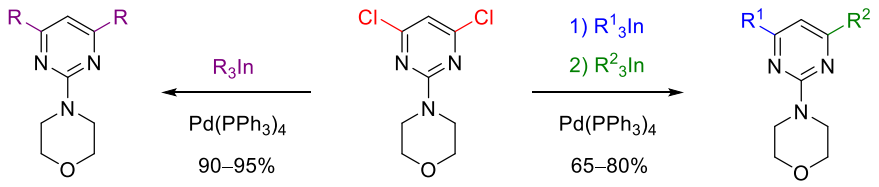
Estos resultados demuestran que la reacción de acoplamiento cruzado doble de organometálicos de indio(III) heteroarílicos con 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**) bajo catálisis de paladio permite construir de forma eficiente dos enlaces carbono-carbono iguales en una única reacción empleando un ligero exceso de triorganoíndico (70 mol%). Además, la reacción transcurre bajo condiciones relativamente suaves, transfiriéndose los tres grupos heteroaromáticos unidos al indio en tiempos de reacción muy cortos (1-2 horas).

De manera análoga a los compuestos imidazólicos sintetizados (Capítulo 3), las 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas preparadas fueron enviadas al CiMUS para estudiar su actividad biológica, además de integrarse en el programa Eli-Lily Open Innovation Drug Discovery Program.

4.4. Conclusiones.

Los organometálicos de indio(III) son reactivos útiles y eficientes en la preparación de 2-morfolinopirimidinas 4,6-disustituidas simétricas y no simétricas. De manera más concreta también se puede concluir:

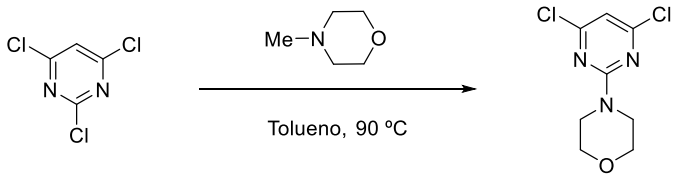
- Se han obtenido pirimidinas 4,6-disustituidas no simétricas a partir de 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (**31**) en buenos rendimientos mediante dos reacciones sucesivas de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, empelando organometálicos de indio(III).
- La reacción de acoplamiento cruzado doble permitió obtener pirimidinas 4,6-disutituidas simétricas empleando sólo un ligero exceso del 70 mol% del organometálico de indio(III).
- Las reacciones transcurren en tiempos de reacción relativamente cortos, pudiendo transferirse eficazmente los tres grupos arílicos, heteroarílicos, alquílicos, alquinílicos y alquenílicos unidos al indio con buenos rendimientos.



- Además, se ha desarrollado una metodología que permite obtener pirimidinas 4,6-disustituidas no simétricas mediante un protocolo *one-pot*, sin observar pérdida alguna en la actividad del catalizador, ya que el segundo acoplamiento sobre el enlace C-Cl tuvo lugar sin necesidad de añadir una cantidad adicional del mismo.

4.5. Parte Experimental.[146]

4.5.1. 4-(4,6-Dicloro-2-pirimidinil)morfolina (31).[167b]

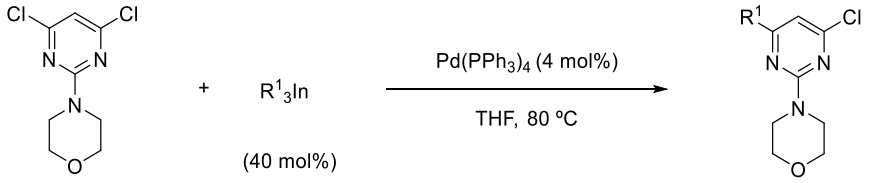


30 **31**

Sobre una disolución de *N*-metilmorfolina (0,31 mL, 2.726 mmol) en tolueno seco (3 mL) a 90 ºC se añadió lentamente una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (**30**, 0.33 mL, 3.000 mmol) en tolueno seco (3 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 ºC y tras 2 horas se dejó alcanzar temperatura ambiente. A continuación, se concentró el disolvente en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice a presión (5% Et_2O/hexano), obteniéndose, después de concentrar y secar a alto vacío, 4-(4,6-dicloro-2-pirimidinil)morfolina (**31**, 560 mg, 88%) como un sólido blanco.

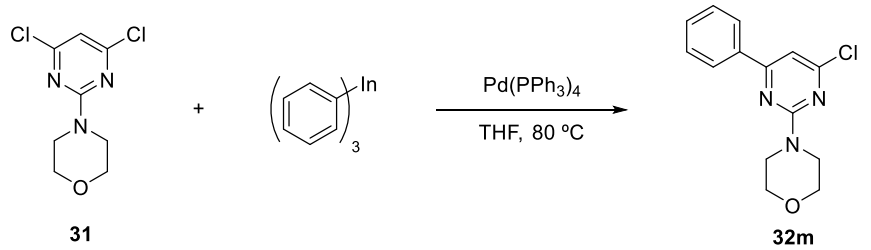
P.f.: 113–114 ºC (P.f.: 112–113 ºC)[167b]. **IR (ATR)**: ν 3094, 2966, 2911, 2865, 1564, 1506, 1442 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.56 (s, 1H), 3.72–3.83 (m, 8H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.7 (2 × C), 160.6 (C), 108.3 (CH), 66.6 (2 × CH_2), 44.4 (2 × CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 235 [M^+, (^{37}Cl), 36], 233 [M^+, (^{35}Cl), 57]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_8H_9Cl_2ON_3$: 233.0177, encontrado: 233.0117.

4.5.2. Reacción de acoplamiento cruzado selectivo sobre 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina. Procedimiento general.



Sobre una disolución de 4-(4,6-dicloro-2-pirimidinil)morfolina (**31**, 1.0 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.4 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 15-22 horas. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y el disolvente se concentró en el rotavapor. El residuo resultante se filtró a través de Celita Filter-Cel (Sigma-Aldrich) y se lavó con Et_2O (2 × 15 mL). El filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo se redisolvió en Et_2O (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado selectivo.

4.5.2.1. 4-(4-Cloro-6-fenilpirimidin-2-il)morfolina (32m).[175a]

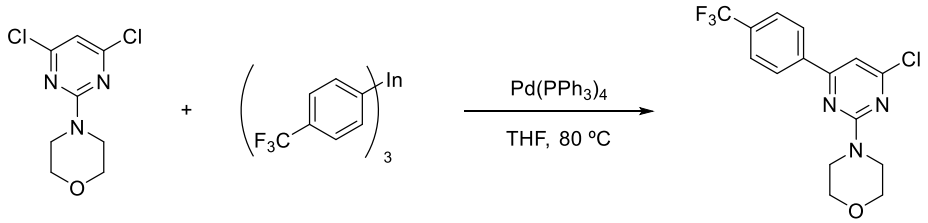


De acuerdo con el procedimiento general descrito, la reacción de trifenilindio (4 mL, 0.05 M, 0.171 mmol) con **31** (100 mg, 0.427 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.017 mmol) durante 18 horas, condujo después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (30% Et_2O/hexano) al compuesto **32m** (98 mg, 83%) como un sólido blanco.

P.f.: 163–164 ºC ([P.f.][174a]: 161–162 ºC). **IR(ATR)**: ν 3336, 2961, 2854, 1555, 1530, 1445 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99–8.02 (m, 2H), 7.46–7.49 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 3.90–3.93 (m, 4H), 3.77–3.80 (m, 4H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.1 (C), 162.0 (C), 161.5 (C), 136.6 (C), 131.0 (CH), 128.8 (2 × CH), 127.2 (2 × CH), 105.3 (CH), 66.8 (2 × CH_2), 44.4 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 277 [M^+, (^{37}Cl), 22], 275

[M$^+$, (^{35}Cl), 74]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{14}H_{14}ClON_3$: 275.0820, encontrado: 275.0816.

4.5.2.2. 4-[4-Cloro-6-[(4-trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]morfolina (33).

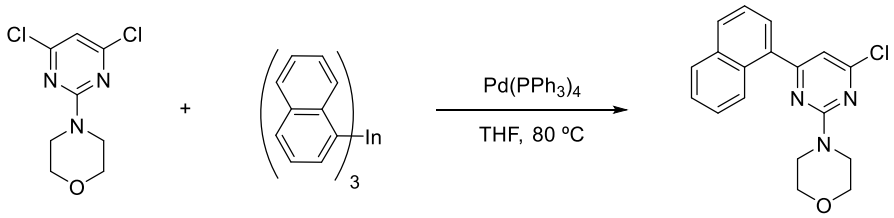


31 **33**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(*p*-trifluorometilfenil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.200 mmol) con **31** (117 mg, 0.500 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.020 mmol) durante 17 horas, proporcionó después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% Et_2O/hexano) el compuesto **33** (146 mg, 85%) como un sólido amarillo pálido.

P.f.: 126–128 ºC. **IR(ATR)**: ν 3095, 2966, 2918, 2865, 1562, 1544, 1446 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.78–3.93 (m, 8H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.6 (C), 162.3 (C), 161.5 (C), 139.4 (C), 132.6 (q, $^2J_{CF}$ = 32.6 Hz, C), 127.5 (2 × CH), 125.6 (q, $^3J_{CF}$ = 2.7 Hz, 2 × CH), 123.8 (q, $^1J_{CF}$ = 261.2 Hz, CF_3), 105.6 (CH), 66.7 (2 × CH_2), 44.4 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 345 [M$^+$, (^{37}Cl), 23], 343 [M$^+$, (^{35}Cl), 82]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{15}H_{13}ClF_3ON_3$: 343.0694, encontrado: 343.0690.

4.5.2.3. 4-[4-Cloro-6-(naftalen-1-il)pirimidin-2-il]morfolina (34).

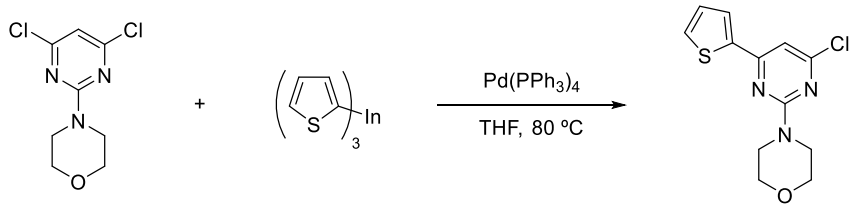


31 **34**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (4 mL, 0.05 M, 0.210 mmol) con **31** (118 mg, 0.525 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 20 horas, dio lugar después de realizar la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% Et_2O/hexano) al compuesto de monoacoplamiento **34** (113 mg, 66%) como un sólido blanco.

P.f.: 117–118 ºC. **IR(ATR)**: ν 2960, 2920, 2853, 1562, 1532, 1447 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24–8.27 (m, 1H), 7.89–7.96 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.51–7.56 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 3.89–3.92 (m, 4H), 3.76–3.79 (m, 4H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7 (C), 161.5 (C), 161.4 (C), 135.9 (C), 133.9 (C), 130.5 (C), 130.3 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.1 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (CH), 110.1 (CH), 66.8 (2 × CH_2), 44.4 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 327 [M^+, (^{37}Cl), 51], 325 [M^+, (^{35}Cl), 96]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{18}H_{16}ClON_3$: 325.0976, encontrado: 325.0976.

4.5.2.4. 4-[4-Cloro-6-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il]morfolina (35).

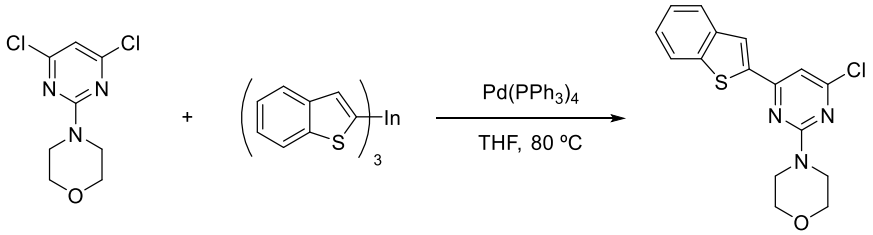


31 **35**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(tiofen-2-il)indio (4 mL, 0.05 M, 0.217 mmol) con **31** (127 mg, 0.542 mmol) en presencia del catalizador de paladio $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.022 mmol) durante 21 horas, condujo después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (10% Et_2O/hexano) al compuesto de monoacoplamiento **35** (107 mg, 70%) como un sólido amarillo pálido.

P.f.: 82–83 ºC. **IR(ATR)**: ν 3107, 2964, 2864, 1545, 1518, 1499, 1432 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 3.9, 3.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.85–3.89 (m, 4H), 3.76–3.80 (m, 4H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (C), 161.2 (C), 160.6 (C), 142.3 (C), 129.9 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 103.5 (CH), 66.8 (2 × CH_2), 44.2 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 283 [M^+, (^{37}Cl), 34], 281 [M^+, (^{35}Cl), 100]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{12}H_{12}ClON_3S$: 281.0384, encontrado: 281.0381.

4.5.2.5. 4-[4-(Benzo[*b*]tiofen-2-il)-6-cloropirimidin-2-il]morfolina (36).

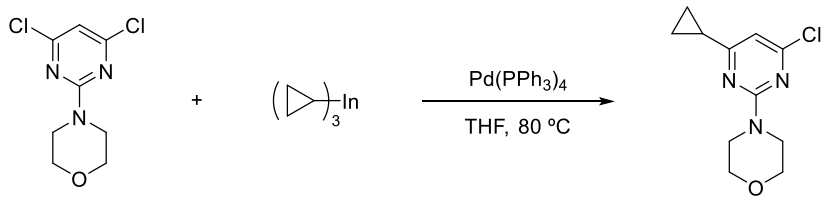


31 **36**

Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (4 mL, 0.05 M, 0.210 mmol) con **31** (122 mg, 0.520 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 17 horas, obteniéndose después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (10-30% Et_2O/hexano) el compuesto de acoplamiento cruzado selectivo **36** (128 mg, 74%) como un sólido amarillo limón.

P.f.: 141–143 ºC. **IR(ATR)**: ν 3095, 2967, 2914, 2866, 1559, 1444 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (s, 1H), 7.80–7.87 (m, 2H), 7.37–7.41 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.78–3.91 (m, 8H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (C), 161.2 (C), 160.8 (C), 142.2 (C), 141.1 (C), 139.8 (C), 126.1 (CH), 124.8 (CH), 124.7 (CH), 124.3 (CH), 122.6 (CH), 104.2 (CH), 66.8 (2 × CH_2), 44.3 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 333 [M^+, (^{37}Cl), 36], 331 [M^+, (^{35}Cl), 97]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{16}H_{14}ClON_3S$: 331.0541, encontrado: 331.0537.

4.5.2.6. 4-(4-Cloro-6-ciclopropilpirimidin-2-il)morfolina (37).

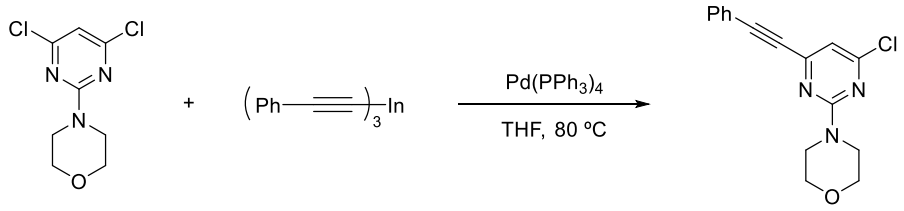


31 **37**

Siguiendo el procedimiento experimental descrito, la reacción de tri(ciclopropil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.205 mmol) con **31** (120 mg, 0.512 mmol) en presencia del catalizador $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 14 horas, proporcionó después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (10% Et_2O/hexano) el compuesto de monoacoplamiento **37** (86 mg, 70%) como un sólido blanco.

P.f.: 75–77 ºC. **IR(ATR)**: ν 3097, 2962, 2904, 2859, 1542, 1498, 1446 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (s, 1H), 3.69–3.81 (m, 8H), 1.71–1.82 (m, 1H), 1.00–1.08 (m, 2H), 0.93–0.99 (m, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.2 (C), 161.4 (C), 160.4 (C), 107.2 (CH), 66.7 (2 × CH_2), 44.2 (2 × CH_2), 16.9 (CH), 10.6 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 241 [M^+, (^{37}Cl), 16], 239 [M^+, (^{35}Cl), 46]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{11}H_{14}ClON_3$: 239.0820, encontrado: 239.0817.

4.5.2.7. 4-(4-Cloro-6-(feniletinil)pirimidin-2-il)morfolina (38).

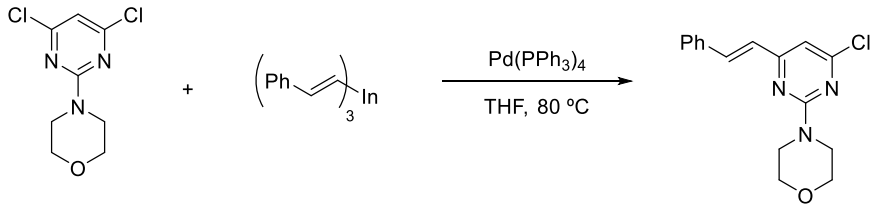


31 **38**

Siguiendo con el procedimiento general, la reacción de tri(feniletinil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.214 mmol) con **31** (125 mg, 0.534 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 18 horas, proporcionó después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (10% Et_2O/hexano) el compuesto **38** (74 mg, 46%) como un sólido amarillo.

P.f.: 100–102 ºC. **IR(ATR)**: ν 2945, 2869, 2215, 1603, 1553, 1527, 1446 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58–7.61 (m, 2H), 7.38–7.41 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 3.83–3.87 (m, 4H), 3.74–3.78 (m, 4H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (C), 161.2 (C), 152.3 (C), 132.4 (2 × CH), 129.8 (CH), 128.5 (2 × CH), 121.3 (C), 111.8 (CH), 92.6 (C), 86.8 (C), 66.7 (2 × CH_2), 44.3 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 301 [M^+, (^{37}Cl), 29], 299 [M^+, (^{35}Cl), 86]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{16}H_{14}ClON_3$: 299.0820, encontrado: 299.0817.

4.5.2.8. (*E*) 4-[4-Cloro-6-(2-feniletenil)pirimidin-2-il]morfolina (39).

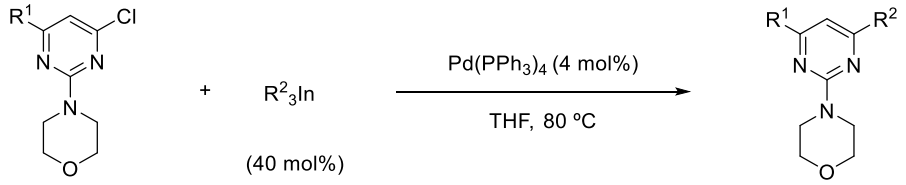


31 **39**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(*E*-2-feniletenil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.196 mmol) con **31** (115 mg, 0.491 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.020 mmol) durante 18 horas, dio lugar después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (5% Et_2O/hexano) al compuesto **39** (62 mg, 42%) como un aceite amarillo.

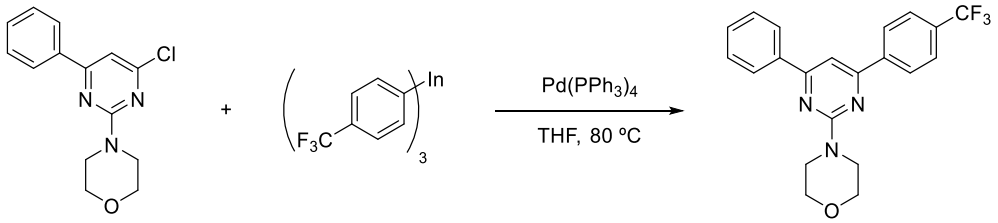
IR(ATR): ν 2963, 2896, 2855, 1553, 1524, 1445 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.56–7.59 (m, 2H), 7.35–7.41 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.74–3.90 (m, 8H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.3 (C), 161.6 (C), 161.3 (C), 137.1 (CH), 135.7 (C), 129.3 (CH), 128.8 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 125.7 (CH), 107.4 (CH), 66.8 (2 × CH_2), 44.4 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 303 [M^+, (^{37}Cl), 25], 301 [M^+, (^{35}Cl), 79]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{16}H_{16}ClON_3$: 301.0976, encontrado: 301.0975.

4.5.3. Reacción de acoplamiento cruzado secuencial sobre 6-cloro-2-morfolinopirimidinas 4-sustituidas. Procedimiento general.



Sobre una disolución de 6-cloro-2-morfolinopirimidina 4-sustituida (1.0 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.4 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC bajo argón durante 15-22 h. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo se filtró a través de Celita Filter-Cel (Sigma-Aldrich) y se lavó un con Et_2O (2 × 15 mL). El filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo se redisolvió en Et_2O (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado secuencial.

4.5.3.1. 4-[4-Fenil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]morfolina (40).

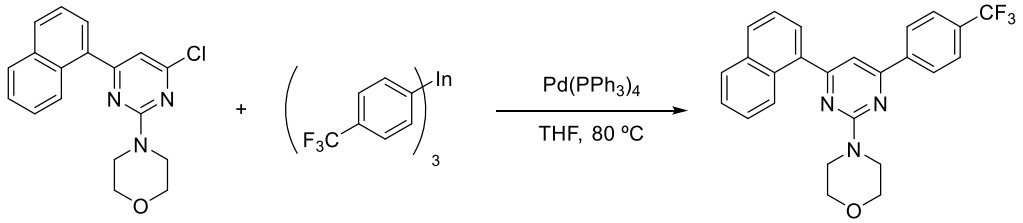


32m **40**

De acuerdo con el procedimiento general descrito, se hizo reaccionar tri(*p*-trifluorometilfenil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.209 mmol) con **32m** (144 mg, 0.522 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 22 horas, obteniéndose después de la purificación por cromatografía de gel de sílicce a presión (30% Et_2O/hexano) el compuesto de acoplamiento cruzado secuencial **40** (181 mg, 90%) como un sólido amarillo pálido.

P.f.: 139–140 ºC. **IR(ATR)**: ν 3055, 2961, 2852, 1566, 1544, 1479, 1447 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.11–8.14 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49–7.53 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 3.82–4.11 (m, 8H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.8 (C), 163.8 (C), 162.3 (C), 141.6 (C), 137.8 (C), 132.0 (q, $^2J_{CF}$ = 32.5 Hz, C), 130.6 (CH), 127.7 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 125.6 (q, $^3J_{CF}$ = 3.9 Hz, 2 × CH), 124.0 (q, $^1J_{CF}$ = 272.0 Hz, CF_3), 102.5 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.4 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 386 [(M+ H)$^+$, 16], 385 [M$^+$, 65]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{21}H_{18}F_3ON_3$: 385.1396, encontrado: 385.1398.

4.5.3.2. 4-[4-(Naftalen-1-il)-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]morfolina (41).

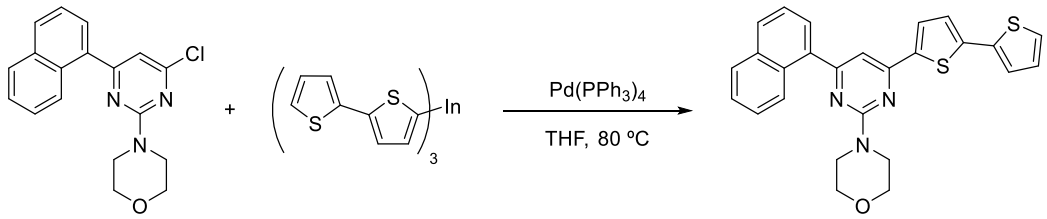


34 **41**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(*p*-trifluorometilfenil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.209 mmol) con **34** (170 mg, 0.522 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 15 horas, dio lugar después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% Et_2O/hexano) al compuesto **41** (159 mg, 70%) como un sólido naranja.

P.f.: 174–176 ºC. **IR(ATR)**: ν 3049, 2962, 2895, 2853, 1559, 1539, 1445 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31–8.35 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.93–7.99 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 2H), 7.53–7.56 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 3.84–4.05 (m, 8H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.4 (C), 163.2 (C), 162.1 (C), 141.3 (C), 137.2 (C), 134.0 (C), 132.6 (q, $^2J_{CF}$ = 32.5 Hz, C), 130.7 (C), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (2 × CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (q, $^3J_{CF}$ = 3.9 Hz, 2 × CH), 125.5 (CH), 125.3 (CH), 124.0 (q, $^1J_{CF}$ = 272.3 Hz, CF_3), 107.4 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.4 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 436 [(M + H)$^+$, 19], 435 [M$^+$, 68]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{25}H_{20}F_3ON_3$: 435.1553, encontrado: 435.1551.

4.5.3.3. 4-[4-[(2,2´-Bitiofen)-5-il]-6-(naftalen-1-il)pirimidin-2-il]morfolina (42).

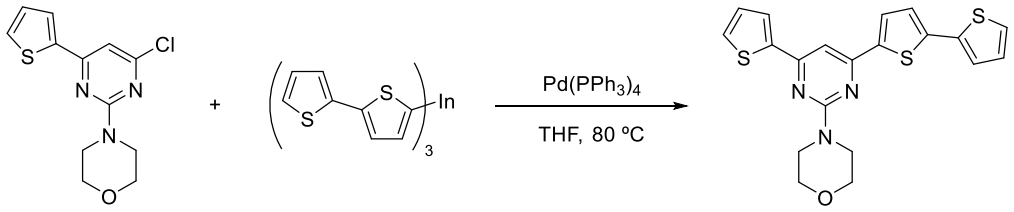


34 **42**

Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(2,2´-bitiofenil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.211 mmol) con **34** (172 mg, 0.527 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 15 horas, proporcionando después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% Et_2O/hexano) el compuesto de acoplamiento cruzado secuencial **42** (190 mg, 79%) como un sólido amarillo.

P.f.: 157–158 ºC. **IR(ATR)**: ν 3074, 2957, 2917, 2864, 1563, 1535, 1459 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31–8.34 (m, 1H), 7.92–7.97 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51–7.62 (m, 4H), 7.27–7.32 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 4.4 Hz, 1Hz), 3.83–3.86 (m, 4H), 3.97–4.00 (m, 4H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.6 (C), 161.7 (C), 159.2 (C), 142.3 (C), 141.0 (C), 137.3 (2 × C), 134.0 (C), 130.8 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (2 × CH), 124.5 (2 × CH), 105.2 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.4 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 456 [$(M + H)^+$, 30], 455 [M^+, 100]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{26}H_{21}ON_3S_2$: 455.1121, encontrado: 455.1118.

4.5.3.4. 4-[4-[(2,2´-Bitiofen)5-il]-6-(tien-2-il)pirimidin-2-il]morfolina (43).

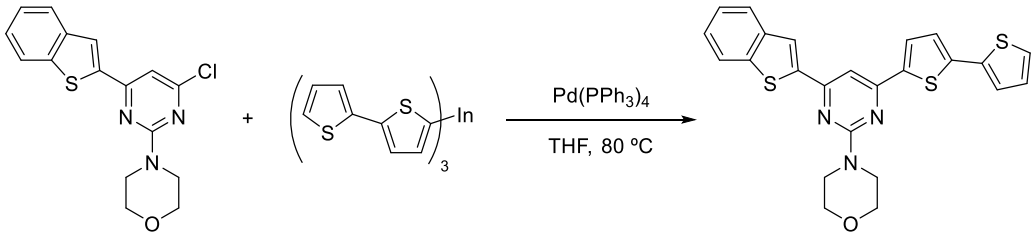


35 **43**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(2,2´-bitiofenil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.212 mmol) con **35** (149 mg, 0.530 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 15 horas, condujo después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% Et_2O/hexano) al compuesto **43** (174 mg, 80%) como un sólido amarillo intenso.

P.f.: 174–175 ºC. **IR(ATR)**: ν 3070, 2958, 2923, 2853, 1563, 1542 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.27–7.30 (m, 2H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.13–7.16 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 3.82–3.85 (m, 4H), 3.93–3.96 (m, 4H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (C), 159.7(C), 159.5 (C), 143.8 (C), 142.2 (C), 140.8 (C), 137.3 (C), 129.0 (CH), 128.0 (2 × CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.2 (CH), 124.4 (2 × CH), 98.5 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.2 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 412 [$(M + H)^+$, 44], 411 [M^+, 99]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{20}H_{17}ON_3S_3$: 411.0528, encontrado: 411.0525.

4.5.3.5. 4-[4-(2,2´-Bitiofen)-5-il]-6-(benzo[*b*]tiofen-2-il)pirimidin-2-il]morfolina (44).

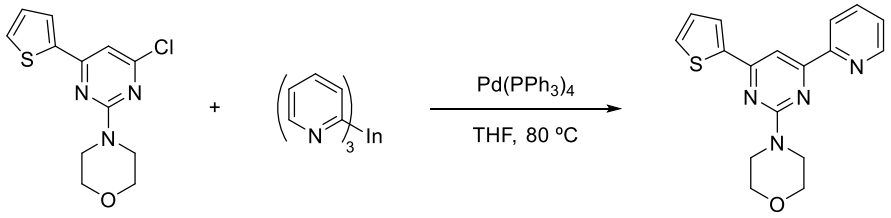


36 **44**

Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(2,2´-bitiofenil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.208 mmol) con **36** (173 mg, 0.520 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 20 horas, proporcionando después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% Et_2O/hexano) el compuesto de acoplamiento cruzado secuencial **44** (178 mg, 74%) como un sólido amarillo verdoso.

P.f.: 181–183 ºC. **IR(ATR)**: ν 3068, 2956, 2922, 2852, 1564, 1543 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (s, 1H), 7.84–7.90 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 3.3, 2.4 Hz, 2H), 7.28–7.32 (m, 3H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 3.84–3.87 (m, 4H), 3.95–4.00 (m, 4H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (C), 159.9 (C), 159.5 (C), 143.9 (C), 142.1 (C), 141.1 (C), 141.1 (C), 140.0 (C), 137.2 (C), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 125.7 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (2 × CH), 123.3 (CH), 122.6 (CH), 99.1 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.3 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 462 [$(M + H)^+$, 31], 461 [M^+, 100]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{24}H_{19}ON_3S_3$: 461.0685, encontrado: 461.0677.

4.5.3.6. 4-[4-(Piridin-2-il)-6-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il]morfolina (45).

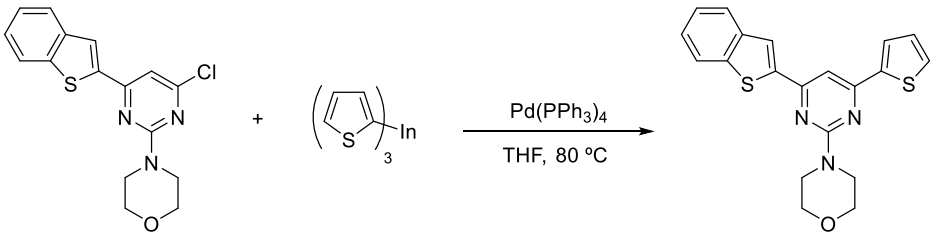


35 **45**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(2-piridil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.204 mmol) con **35** (144 mg, 0.510 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.020 mmol) durante 19 horas, condujo después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30–50% Et_2O/hexano) al compuesto **45** (132 mg, 80%) como un sólido amarillo pálido.

P.f.: 148–150 ºC. **IR(ATR)**: ν 2961, 2864, 1565, 1548, 1487 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84–7.89 (m, 2H), 7.38–7.50 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 3.84–4.00 (m, 8H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.7 (C), 161.8 (C), 160.6 (C), 154.9 (C), 149.0 (CH), 143.9 (C), 137.0 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 125.0 (CH), 121.6 (CH), 101.4 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.2 (2 × CH_2) ppm. **EM(ESITOF)**: *m/z* (%) 325 [$(M + H)^+$, 100]. **EMAR(ESITOF)**: Calculado para $C_{17}H_{17}ON_4S$: 325.1117, encontrado: 325.1125.

4.5.3.7. 4-[4-(Benzo[*b*]tiofen-2-il)-6-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il]morfolina (46).

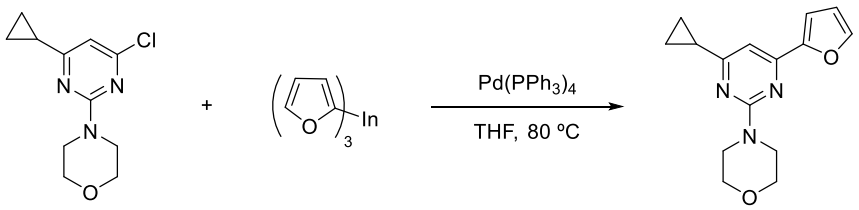


36 **46**

Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(tiofen-2-il)indio (4 mL, 0.05 M, 0.206 mmol) con **36** (171 mg, 0.514 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 20 horas, conduciendo después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (15% Et_2O/hexano) a la formación del compuesto **46** (142 mg, 73%) como un sólido amarillo limón.

P.f.: 147–149 ºC. **IR(ATR)**: ν 2958, 2922, 2853, 1560, 1542 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, *J* = 0.69 Hz, 1H), 7.82–7.89 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.36–7.41 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.83–3.99 (m, 8H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (C), 159.9 (2 × C), 143.9 (C), 143.7 (C), 140.9 (C), 140.0 (C), 129.2 (CH), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 123.3 (CH), 122.6 (CH), 99.5 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.2 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 380 [$(M + H)^+$, 23], 379 [M^+, 98]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{20}H_{17}ON_3S_2$: 379.0808, encontrado: 379.0811.

4.5.3.8. 4-[4-(Ciclopropil-6-(furan-2-il)pirimidin-2-il]morfolina (47).

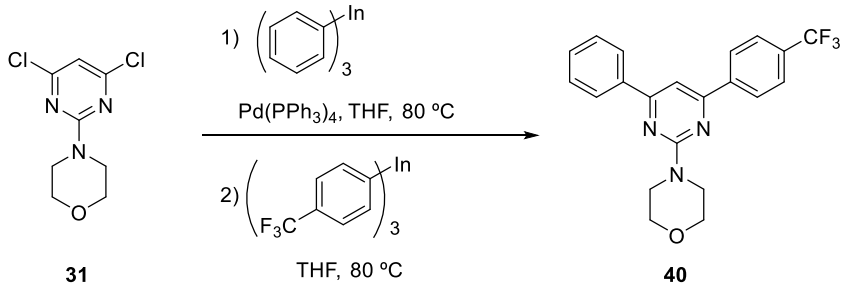


37 **47**

Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(furan-2-il)indio (5 mL, 0.05 M, 0.250 mmol) con **37** (150 mg, 0.500 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol) durante 21 horas, proporcionando después de la purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (20% Et_2O/hexano) el compuesto **47** (88 mg, 65%) como un sólido amarillo claro.

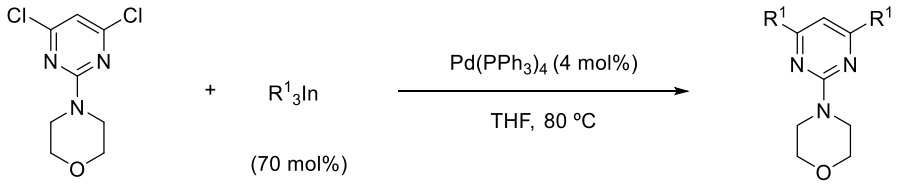
P.f.: 91–93 ºC. **IR(ATR)**: ν 3068, 2957, 2922, 2852, 2359, 1732, 1602, 1558, 1545 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.73–3.83 (m, 8H), 1.86–1.93 (m, 1H), 1.08–1.11 (m, 2H), 0.95–0.98 (m, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9 (C), 161.1 (C), 155.0 (C), 153.0 (C), 144.0 (C), 112.0 (CH), 110.7 (CH), 102.2 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.2 (2 × CH_2), 17.2 (CH), 10.1 (2 × CH_2) ppm. **EM(IE)**: *m/z* (%) 271 [M^+, 76]. **EMAR(IE)**: Calculado para $C_{15}H_{17}O_2N_3$: 271.1315, encontrado: 271.1315.

4.5.4. Reacción de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* sobre 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina.



Sobre una disolución de 4-(4,6-dicloro-2-pirimidinil)morfolina (**31**, 100 mg, 0.427 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de trifenilindio (4 mL, 0.05 M, 0.171 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadió tri(*p*-trifluorometilfenil)indio (4 mL, 0.05 M, 0.200 mmol) y después de 16 horas a reflujo se detuvo la reacción por adición de unas gotas de MeOH y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El residuo se filtró a través de Celita y se lavó con Et_2O (2 × 15 mL). El filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo se redisolvió en Et_2O (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión (30% Et_2O/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* (**40**) en un rendimiento del 85% como un sólido amarillo pálido.

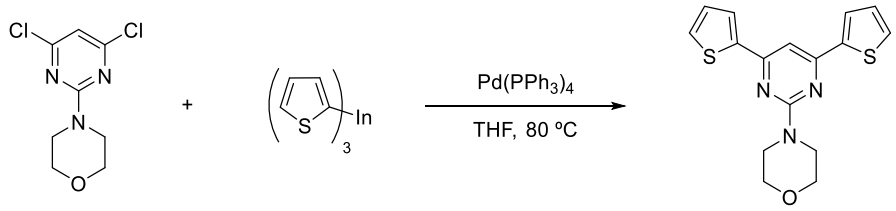
4.5.5. Reacción de acoplamiento cruzado doble sobre 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina. Procedimiento general.



Sobre una disolución de 4-(4,6-dicloro-2-pirimidinil)morfolina (1.0 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 mmol) en THF seco (2 mL) se añadió vía cánula una disolución de R_3In (0.7 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 ºC bajo argón 1-2 horas. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. El residuo resultante se filtró a través de Celita Filter-Cel (Sigma-Aldrich) y se lavó con Et_2O (2 × 15 mL). El filtrado se concentró en el rotavapor y

el residuo se redisolvió en Et_2O (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografió en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado doble.

4.5.5.1. 4-[4,6-Bis(tiofen-2-il)-2-pirimidinil]morfolina (48).

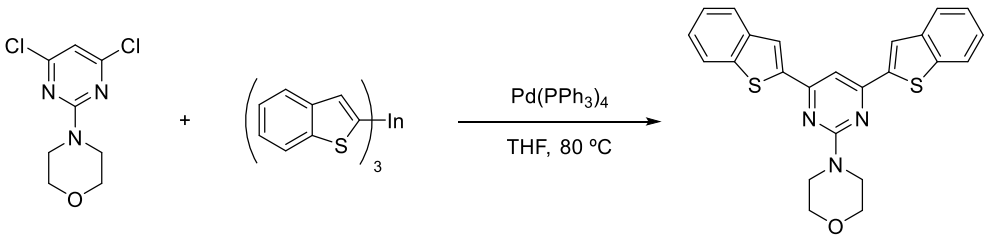


31 **48**

Siguiendo el procedimiento general descrito, la reacción de tri(tiofen-2-il)indio (7 mL, 0.05 M, 0.359 mmol) con **31** (120 mg, 0.513 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 1 hora, condujo después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (10% Et_2O/hexano) al compuesto **48** (152 mg, 90%) como un sólido amarillo oscuro.

P.f.: 161–162 ºC. **IR (ATR)**: ν 3091, 2956, 2893, 2854, 1537, 1450, 1302 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.80–4.00 (m, 8H), 7.15 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (C), 159.8 (2 × C), 143.8 (2 × C), 129.0 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 126.5 (2 × CH), 98.8 (CH), 67.0 (2 × CH_2), 44.2 (2 × CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 329 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{16}H_{15}ON_3S_2$: 329.0651, encontrado: 329.0641.

4.5.5.2. 4-[4,6-Bis(benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-pirimidinil]morfolina (49).



31 **49**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (7 mL, 0.05 M, 0.359 mmol) con **31** (120 mg, 0.513 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) durante 2 horas, proporcionó después de la purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (10% Et_2O/hexano) el compuesto **49** (209 mg, 95%) como un sólido amarillo intenso.

P.f.: 238–240 °C. **IR (ATR)**: ν 3059, 2957, 2922, 2866, 1544, 1496 cm^{-1}. **RMN-^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.84–4.01 (m, 8H), 7.38–7.41 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.84–7.88 (m, 4H), 8.05 (s, 2H) ppm. **RMN-^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (C), 160.0 (2 × C), 143.8 (2 × C), 141.0 (2 × C), 140.0 (2 × C), 125.7 (2 × CH), 124.6 (2 × CH), 124.5 (2 × CH), 123.4 (2 × CH), 122.6 (2 × CH), 100.1 (CH), 66.9 (2 × CH_2), 44.2 (2 × CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 429 [M^+, 90]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{24}H_{19}ON_3S_2$: 429.0964, encontrada: 429.0955.

Capítulo 5

Síntesis de sistemas dador-aceptor mediante reacciones de acoplamiento cruzado de R_3In con halopirimidinas: estudios fotofísicos y electroquímicos.

En este capítulo se describe la síntesis de nuevos sistemas dador-aceptor con estructura D-π-A-π-D y D-π-A-π-A, donde el anillo de pirimidina sirve de unión entre el grupo dador de electrones (D) y el grupo aceptor adicional. Posteriormente se estudian las propiedades fotofísicas y electroquímicas y se analizan mediante cálculos computacionales basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). El capítulo comienza con la descripción de las principales características de los sistemas dador-aceptor, donde unidades heteroaromáticas como el anillo de pirimidina, desempeñan un papel fundamental en las propiedades ópticas y electrónicas que presentan este tipo de sistemas.

5.1. Sistemas dador-aceptor: definición y aplicaciones.

Durante las últimas décadas, se ha prestado especial atención al diseño, síntesis y estudio de semiconductores orgánicos π-conjugados debido a sus interesantes propiedades ópticas y electrónicas.[179] La clave del desarrollo y estudio de estos sistemas radica por una parte en su diseño, ya que se necesita un profundo conocimiento a nivel molecular de los factores que gobiernan el transporte de carga y su relación con la estructura molecular; y por otro lado la síntesis, que permite la obtención de sistemas π-conjugados "a la carta" pudiendo modular las propiedades ópticas y electrónicas.

Una importante clase de compuestos π-conjugados son los denominados sistemas dador-aceptor, también definidos en la bibliografía como sistemas *push-pull*, y están constituidos por un grupo dador de electrones (D) y un grupo aceptor de electrones (A) unidos a través de un espaciador π-conjugado.[180] Esta configuración D-π-A es idónea para favorecer la transferencia de carga interna (TCI), ya que aporta electrones π-deslocalizados que pueden polarizarse fácilmente.[181] Dicha transferencia de carga interna tiene lugar desde el grupo dador (riqueza electrónica) al grupo aceptor (pobreza electrónica) a través del espaciador π-conjugado. El interés hacia estos sistemas π-conjugados ha ido creciendo en los últimos años debido principalmente a la posibilidad de diseñar y sintetizar sistemas D-π-A, seleccionando selectivamente el grupo dador y el grupo aceptor, así como el espaciador π-conjugado, con el objetivo de

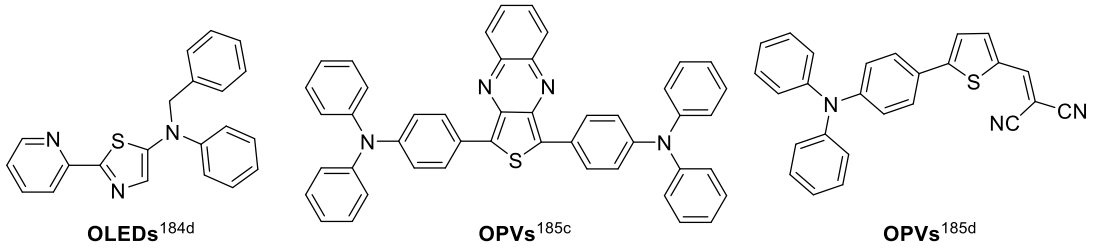
179 (a) Roncali, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 173. (b) Kraft, A.; Grimsdale, A. C.; Holmes, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 402. (c) Forrest, S. R.; Thompson, M. E.; Eds.: *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 926. (d) Beajuge, P. M.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20009. (e) Henson, Z. B.; Müllen, K.; Bazan, G. C. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 699.

180 (a) Ajayaghosh, A. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 181. (b) Meier, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2482.

181 (a) Silva, A. P.; Guranatne, N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Radermacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515. (b) Yang, S.-W.; Elangovan, A.; Hwang, K.-C.; Ho. T.-I. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 16628. (c) Kato, S.-I.; Diederich, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1994.

manipular la fortaleza de la transferencia de carga interna (TCI),[180b,182] y por tanto sus propiedades ópticas y electrónicas. La posibilidad de modificar selectivamente este tipo de estructura D-π-A, junto con su capacidad para transportar carga electrónica de un lado al otro de la molécula, hace que estos sistemas una herramienta muy atractiva para su aplicación en diferentes áreas como óptica no lineal (NLO),[183] diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs),[184] celdas fotovoltaicas (OPVs),[185] celdas solares basadas en pigmentos sensibles a la luz (DSSCs)[186] y transistores orgánicos de efecto de campo (OFETs)[187] (Figura 8).

Figura 8. *Ejemplos de sistemas dador-aceptor y su aplicación.*



182 (a) Jenekhe, S. A.; Lu, L.; Alam, M. M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 7315. (b) Roquet, S.; Cravino, A.; Leriche, P.; Alévêque, O.; Frère, P.; Roncali, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3459. (c) Zhu, Y.; Champion, R. D.; Jenekhe, S. A. *Macromolecules* **2006**, *39*, 8712. (d) Ji, S.; Yang, J.; Yang, Q.; Liu, S.; Chen, M.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4855.

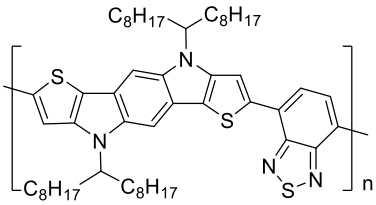
183 (a) Dalton, L. R.; Suvillan, P. A.; Bale, D. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 25. (b) Achelle, S.; Barsella, A.; Caro, B.; Robin-le Guen, F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 39218. (c) Moreno-Yruela, C.; Garín, J.; Orduna, J..; Franco, S.; Quintero, E.; López Navarrete, J. T.; Diosdado, B. E.; Villacampa, B.; Casado, J.; Andreu, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12115.

184 (a) Grimsdale, A. C.; Chan, K. L.; Martin, R. E.; Jokisz, P. G.; Holmes, A. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 897. (b) Chaskar, A.; Chen, H.-F.; Wong, K.-T. *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 3876. (c) Zhu, X. H.; Peng, J. B.; Cao, Y.; Roncali, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3509. (d) Yamaguchi, K.; Murai, T.; Hasegawa, S.; Miwa, Y.; Kutsumizu, S.; Maruyama, T.; Sasamori, T.; Tokitoh, N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10742.

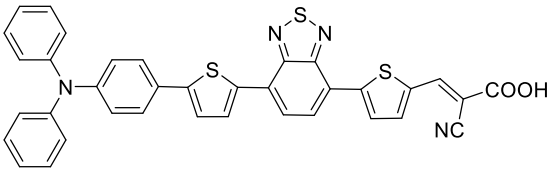
185 (a) Cheng, Y.-J; Yang, S.-H.; Hsu, C.-S. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5868. (b) Li, C.; Liu, M.; Pschirer, N. G.; Baumgarten, M.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6817. (c) Mishra, A.; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2020. (d) Leliège, A.; Le Regent, C. H.; Allain, M.; Blanchard, P.; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8907. (e) Wu, J.-S.; Cheng, S.-W.; Chen, Y.-J.; Hsu, C.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1113.

186 (a) Ooyama, Y.; Harima, Y. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 4032. (b) Wu, Y.; Zhu, W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2039. (c) Yang, J.; Ganesan, P.; Teurscher, J.; Moehl, T.; Kim, Y. J.; Yi, C.; Comte, P.; Pei, K.; Holcombe, T.W.; Nazeeruddin, M. K.; Hua, J.; Zakeeruddin, S. M.; Tian, H.; Gräztel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5722.

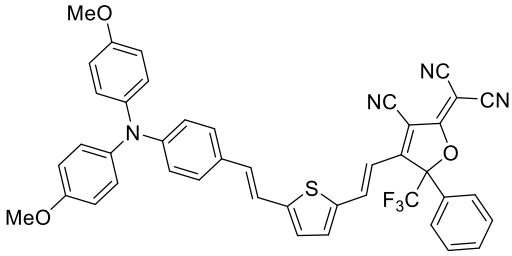
187 (a) Horowitz, G. *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 365. (b) McMulloch, I.; Heeney, M.; Chabinyc, M. L.; De Longchamp, D.; Kline, R. J.; Colle, M.; Duffy, W.; Fischer, D.; Gundlanch, D.; Hamadani, B.; Hamilton, R.; Richter, L.; Salleo, A.; Shkunov, M.; Sparrowe, D.; Tierney, S.; Zhang, W. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1091. (c) Wu, W.; Lui, Y.; Zhu, D. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1489.



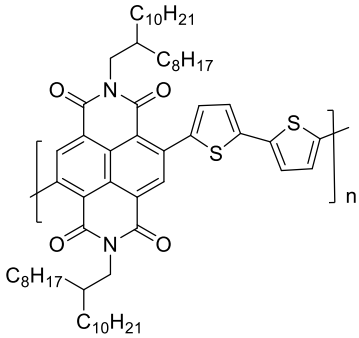
Polímero OPVs[185e]



DSSCs[186b]



NLO[183a]



Polímero OFETs[187c]

Para el diseño de sistemas dador-aceptor, se debe de tener en cuenta los requisitos básicos que cumplen los dispositivos optoelectrónicos[188] como OLEDs, OPVs, DSSCs, NLO o OFETs,[189] que aunque cada dispositivo se basa en fundamentos distintos, presentan propiedades comunes como:

- Estructura D-π-A con una elevada deslocalización π-electrónica que favorezca la transferencia de carga interna.[181]
- Absorción dentro del espectro UV-Visible e infrarrojo cercano.[190]
- Elevados coeficientes de extinción molar (ε), lo cual permite una absorción más amplia dentro del espectro UV-Visible e infrarrojo cercano.[191]
- Los niveles de energía de los orbitales HOMO y LUMO deben de ser accesibles con el objetivo de conseguir reducir la diferencia de energía entre ambos orbitales, denominada *band gap,* y favorecer la transferencia de carga interna (Figura 9).[181,192]

188 Los dispositivos optoelectrónicos son aquellos dispositivos que permiten convertir señales ópticas en señales electrónicas, o viceversa.

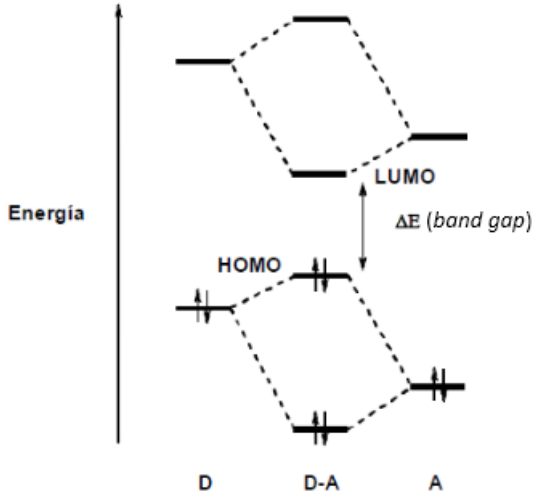
189 (a) Mishra, A.; Fischer, M. K. R.; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2474. (b) Ooyama, Y.; Harima, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2903. (c) Li, Y. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 723. (d) Zhou, H.; Yang, L.; You, W. *Macromolecules* **2012**, *45*, 607.

190 (a) Hagberg, D. P.; Marinado, T.; Karlsson, K. M.; Nonmura, K.; Qin, P.; Boschloo, G.; Brinck, T.; Hagfeldt, A.; Sun, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9550. (b) Zhang, Z.-G.; Wang, J. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 4178.

191 Choi, H.; Raabe, I.; Kim, D.; Teocoli, F.; Kim, C.; Song, K.; Yum, J.-H.; Ko, J.; Nazeeruddin, Md. K.; Grätzel, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1193.

192 Brocks, G.; Tol, A. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 1838.

***Figura 9**. Interacción entre los orbitales moleculares del grupo dador (D) y aceptor (A).*[192]

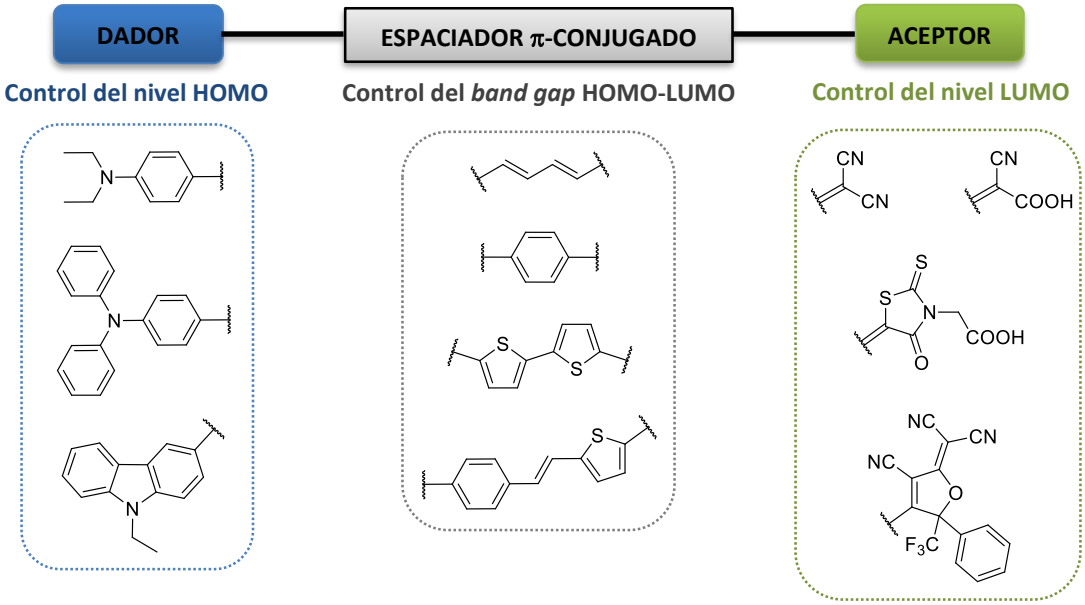


- Elevada capacidad para generar y transportar portadores de cargas electrónicas. La promoción de un electrón hacia otro nivel energético, por acción de la luz o de corriente eléctrica, supone la formación inmediata de un hueco de electrón, el cual se considera junto con el electrón como un portador de carga que contribuye al paso de corriente eléctrica en materiales semiconductores. Ambas cargas son la base en la que se fundamentan dispositivos como OPVs, OLEDs y DSSC.[184–186]

En resumen, una elección adecuada del grupo dador (D), aceptor (A) y del espaciador π-conjugado permite modular las propiedades ópticas y electrónicas con el objetivo de reducir el *band gap* entre los orbitales HOMO y LUMO y favorecer la transferencia de carga interna. Para seleccionar los componentes del sistema D-π-A se debe de tener en cuenta que, el grupo dador es responsable del orbital HOMO, mientras que el orbital LUMO depende del grupo aceptor, al mismo tiempo que el espaciador π-conjugado permite controlar el *band gap* HOMO-LUMO (Figura 10).[189,193]

193 Kleinhenz, N.; Yang, L.; Zhou, H.; Price, S. C.; You, W. *Macromolecules* **2011**, *44*, 872.

***Figura 10**. Ilustración esquemática del diseño molecular de un sistema D-π-A.*[189]



A continuación, se describe de manera detallada cada una de las partes que forman el sistema D-π-A, para poder entender mejor como el diseño cuidadoso de estos sistemas permite controlar las propiedades ópticas y electrónicas.[189]

❖ **Grupo dador de electrones (D).**

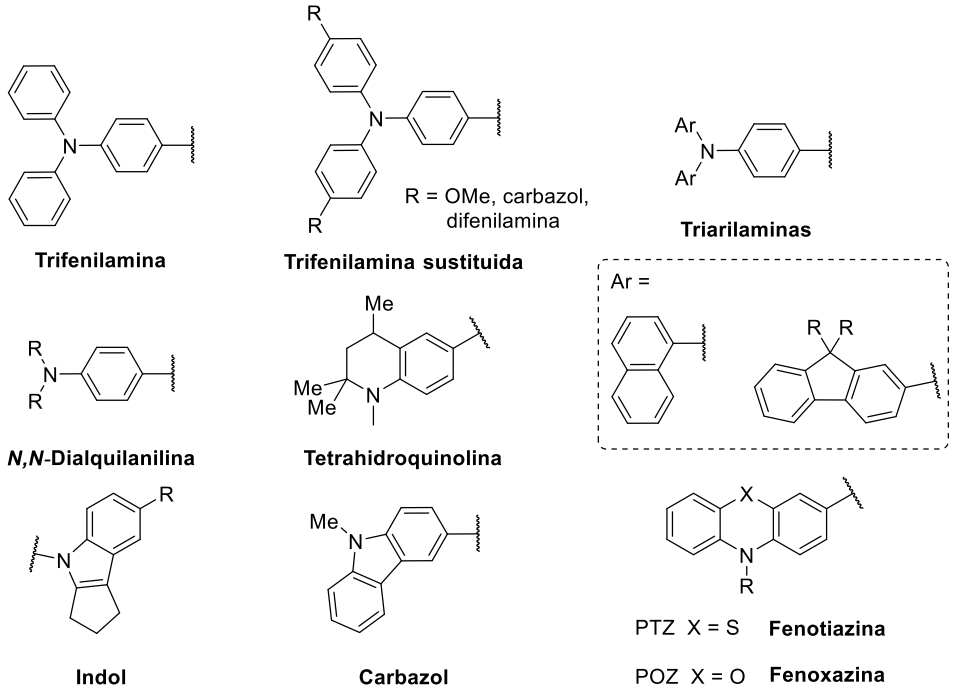
El grupo dador (D) es el responsable de proporcionar riqueza electrónica al sistema dador-aceptor, además de contribuir con el orbital HOMO. Cuanto mayor sea la habilidad electro-dadora, más accesible es el orbital HOMO, disminuyendo el *band gap* entre el HOMO y el LUMO. La disminución del *band gap* proporciona una mayor capacidad de absorción en el rango UV/Visible, además de favorecer la TCI a lo largo del sistema D-π-A.[189a]

Las aminas aromáticas son uno de los grupos dadores más empleados,[194] debido principalmente a su elevada riqueza electrónica, su capacidad para aumentar la absorción dentro del espectro UV/Visible, su habilidad para transportar huecos de electrones y su facilidad de oxidación y formación de especies catión-radical con elevada estabilidad.[194e] Estas propiedades convierten a las aminas aromáticas en grupos dadores

194 (a) Kwon, O..; Barlow, S.; Odom, S. A.; Beverina, L.; Thompson, N. J.; Zojer, E.; Brédas, J.-L.; Marder, S. R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9346. (b) Lim, B.; Nah, Y. C.; Hwang, J. T.; Ghim, J.; Vak, D.; Yuna, J. M.; Kim, D. Y. *J. Mater Chem.* **2009**, *19*, 2380. (c) Ning, Z.; Tian, H. *Chem. Commun.* **2009**, 5483. (d) Thomas, K. R. J.; Tyagi, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8100. (e) Liang, M.; Chen, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3453.

atractivos para su aplicación en dispositivos optoelectrónicos como OLEDs,[195] OPVs,[196] DSSCs[194e,197] u óptica no lineal (NLO).[198] El grupo de aminas aromáticas engloba: triarilanilinas (trifenilamina, trifenilamina sustituida y triarilaminas sustituidas con fluoreno o naftaleno), indol, *N,N*-dialquilanilina, tetrahidroquinolina, fenotiazina/fenoxazina y carbazol (Figura 11).[194e]

Figura 11. *Estructura molecular de las aminas aromáticas como grupos dadores.*[194e]



Algunas de las aminas aromáticas que se muestran en la Figura 11 como trifenilanilinas sustituidas, *N,N*-dialquilanilinas o indoles, permiten llevar a cabo pequeñas modificaciones selectivas mediante la funcionalización de las mismas, mejorando la solubilidad, la estabilidad térmica y fotoquímica del sistema D-π-A.[194a] Sin embargo, el empleo de un grupo fuertemente dador no siempre mejora las propiedades ópticas y electrónicas, viéndose comprometida, en ciertas ocasiones, la estabilidad térmica y fotoquímica del sistema D-π-A.

195 (a) Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Tao, Y.-T.; Ko, C.-W. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 1354. (b) Yan, H.; Lee, P.; Armstrong, N. R.; Graham, A.; Evmenenko, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3127. (c) Zhu, M.; Yang, C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4963.

196 Leriche, P.; Frère, P.; Cravino, A.; Aléveque, O.; Roncali, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8332.

197 (a) Ning, Z.; Zhang, Q.; Wu, W.; Pei, H.; Liu, B.; Tian, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3791. (b) Fischer, M. K. R.; Wenger, S.; Wang, M.; Mishra, A.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M.; Bäuerle, P. *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 1836. (c) Tan, Y.; Liang, M.; Lu, Z.; Zheng, Y.; Tong, X.; Sun, Z.; Xue, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3978.

198 (a) Cheng, Y.-J; Luo, J.; Hau, S.; Bale, D. H.; Kim, T.-D.; Shi, Z.; Lao, D. B.; Tucker, N. M.; Tian, Y.; Dalton, L. R.; Reid, P. J.; Jen, A. K.-Y. *Chem. Mater.* **2007**, *19,* 1154. (b) Davies, J. A.; Elangovan, A.; Sullivan, P. A.; Olbritsh, B. C.; Bale, D. H.; Ewy, T. R.; Isborn, C. M.; Eichinger, B. E.; Robinson, B. H.; Reid, P. J.; Li, X.; Dalton, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10565.

❖ Grupo aceptor de electrones (A).

El grupo aceptor (A) es el grupo deficiente en electrones y su papel es fundamental para generar la TCI, ya que su deficiencia electrónica permite la polarización de la molécula. Como se comentó con anterioridad, el grupo aceptor participa con el orbital LUMO en el sistema D-π-A,[189,193] por lo que dependiendo de la fortaleza del grupo aceptor se aumenta o disminuye la energía del orbital LUMO, permitiendo modificar las propiedades ópticas y electrónicas del sistema.[199]

Como grupo terminal aceptor se suele emplear grupos deficientes en electrones como dicianovinilo (DCV),[200] tricianovinilo,[201] tricianovinildihidrofurano,[202] ácido carboxílico,[203] ácido 2-cianoacrílico,[204] ácido acético-3-rodanina[205] o ácido tiobarbitúrico[206] (Figura 12). Uno de los grupos aceptores más empleados es el grupo dicianovinilo, cuyo doble enlace participa en la conjugación del sistema y favorece la transferencia de carga interna. La incorporación del DCV en uno de los extremos del sistema D-π-A implica: (1) una disminución de la energía del nivel LUMO, permitiendo que el *band gap* HOMO-LUMO sea menor, (2) el desplazamiento de la banda de absorción a longitudes de onda mayores y (3) el aumento del coeficiente de extinción molar (ε).[200a]

Los sistemas que incorporan el grupo DCV se suelen emplear en dispositivos con aplicación en OLEDs, OPVs[200b–e] o en óptica no lineal (NLO).[183c] Sin embargo, en

199 (a) Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Tao, Y.-T.; Chuen, C.-H. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 5437. (b) He, G.; Li, Z.; Wan, X.; Liu, Y.; Zhou, J.; Long, G.; Zhang, M.; Chen, Y. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 9173. (c) Ni, W.; Wan, X.; Li, M.; Wang, Y.; Chen, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4936.

200 (a) Schulze, K.; Uhrich, C.; Schüppel, R.; Leo, K.; Pfeiffer, M.; Brier, E.; Reinold, E.; Bäuerle, P. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2872. (b) Uhrich, C.; Schüppel, R.; Petrich, A.; Pfeiffer, M.; Leo, K.; Brier, E.; Kilickiran, P.; Bäuerle, P. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 2991. (c) Qin, P.; Zhu, H.; Edvinsson, T.; Boschloo, G.; Hagfeldt, A.; Sun, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8570. (d) Fitzner, R.; Reinold, E.; Mishra, A.; Mena-Ostertz, E.; Ziehlke, H.; Körner, C.; Leo, K.; Riede, M.; Weil, M.; Tsaryova, O.; Weib, A.; Uhrich, C.; Pfeiffer, M.; Bäuerle, P. *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 897. (e) Fitzner, R.; Mena-Ostertz, E.; Mishra, A.; Schulz, G.; Reinold, E.; Weil, M.; Körner, C.; Ziehlke, H.; Elschner, C.; Leo, K.; Riede, M.; Pfeiffer, M.; Uhrich, C.; Bäuerle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11064.

201 Xia, P. F.; Feng, X. J.; Lu, J.; Movilenau, R.; Tao, Y.; Baribeau, J.-M.; Wong, M. S. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 16714.

202 (a) Tang, Z.-M.; Lei, T.; Wang, J.-L.; Ma, Y.; Pei, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3644. (b) Zhou, X.-H.; Luo, J.; Davies, J. A.; Huang, S.; Jen, A. K. Y. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 16390.

203 Ooyama, Y.; Inoue, S.; Nagano, T.; Kushimoto, K.; Oshita, J.; Imae, I.; Komaguchi, K.; Harima, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7429.

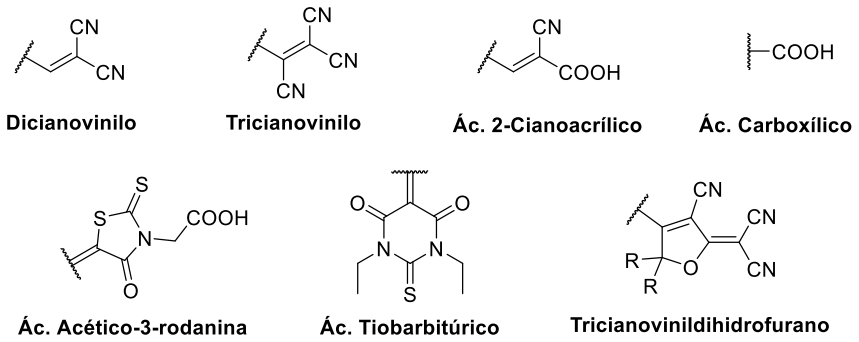
204 Yella, A.; Humpry-Baker, R.; Curchod, F. E.; Astani, N. A.; Teuscher, J.; Polander, L. E.; Mathew, S.; Moser, J.-E.; Tavernelli, I.; Rothlsberger, U.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M. K.; Frey, J. *Chem. Mater.* **2013**, *25*, 2733.

205 (a) Tian, H.; Yang, X.; Chen, R.; Pan, Y.; Li, L.; Hagfeldt, A.; Sun, L. *Chem. Commun.* **2007**, *111*, 3741. (b) Miyashita, M.; Sunahara, K.; Nishikawa, T.; Uemura, Y.; Koumura, N.; Hara, K.; Mori, A.; Abe, T.; Suzuki, E.; Mori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17874.

206 Demeter, D.; Rousseau, T.; Leriche, P.; Cauchy, T.; Po, R.; Roncali, J. *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 4379.

dispositivos electrónicos como los DSSCs, que debido a su composición, necesitan un grupo de anclaje para poder transmitir la transferencia electrónica hacia los electrodos, se suelen emplear grupos aceptores como el ácido carbóxilico, ácido 2-cianoacrílico o ác. acético-3-rodanina ya que la presencia del grupo carboxílico permite la interacción con la superficie del electrodo de dióxido de titanio (TiO_2).[186]

Figura 12. *Ejemplos de grupos aceptores terminales.*



❖ **Espaciador π-conjugado.**

El papel fundamental del espaciador π-conjugado es actuar como un canal a través del cual los electrones se mueven desde el grupo dador al grupo aceptor. Este movimiento de electrones tiene lugar gracias a la deslocalización π-electrónica y a la geometría (cuasi)planar del espaciador.[189c,207] Por lo general, los espaciadores π-conjugados más empleados en sistemas dador-aceptor se basan en tiofeno o oligotiofenos,[208] polienos[209] y oligofenilenos[210] (Figura 13). En el caso de tiofenos y oligotiofenos, su naturaleza π-excedente confiere mayor conjugación al sistema, permitiendo mejorar la eficiencia de la TCI y modular las propiedades ópticas y electrónicas,[211] siendo uno de los espaciadores π-conjugados más adecuados a la hora de diseñar sistemas D-π-A.

207 Mongin, O.; Porres, L.; Chariot, M.; Katan, C.; Blanchard-Desce, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1481.

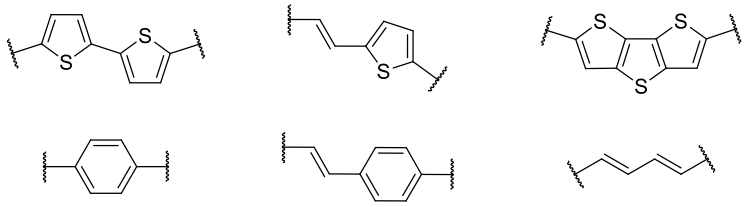
208 (a) Ruíz Delgado, M. C.; Hernández, V.; Casado, J.; López Navarrete, J. T.; Raimundo J.-M.; Blanchard, P.; Roncali, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3670. (b) Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141. (c) Menzel, R.; Ogermann, D.; Kupfer, S.; Weib, D.; Görls, H.; Kleinermanns, K.; González, L.; Beckert, R. *Dyes Pigm.* **2012**, *94*, 512. (d) Diac, A.; Demeter, D.; Allain, M.; Grosu, I.; Roncali, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1598. (e) Kan, B.; Li, M.; Zhang, Q.; Liu, F.; Wan, X.; Ni, W.; Long, G.; Yang, X.; Feng, H.; Zuo, Y.; Zhang, M.; Huang, F.; Cao, Y.; Russel, T. P.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3886.

209 (a) Blanchard-Desce, M.; Alain, V.; Bedworth, P. V.; Marder, S. R.; Fort, A.; Runser, C.; Barzoukas, M.; Lebus, S.; Wortmann, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1091. (b) Andreu, R.; Blesa, M. J.; Carrasquer, L.; Garín, J.; Orduna, J.; Villacampa, B.; Alcalá, R.; Casado, J.; Ruíz Delgado, M. C.; López Navarrete, J. T.; Allain, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8835. (c) Luo, J.; Cheng, Y.-L.; Kim, T.-D.; Hau, S.; Jang, S.-H.; Shi, Z.; Zhou, X.-H.; Jen, A. K.-Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1387. (d) *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4471.

210 Kim, C.; Choi, H.; Kim, S.; Baik, C.; Song, K.; Kang, M.-S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7072.

211 Oliva, M. M.; Casado, J.; Raposo, M. M. M.; Fonseca, A. M. C.; Hartmann, H.; Hernández, V.; López Navarrete, J. T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7509.

Figura 13. *Ejemplos representativos de espaciadores π-conjugados: oligotiofenos, polienos y oligofenilenos.*



Al igual que ocurre en el grupo dador, el orbital HOMO también se encuentra deslocalizado a lo largo del espaciador π,[186c] por lo que las propiedades ópticas y electrónicas del sistema D-π-A se pueden manipular llevando a cabo una serie de alteraciones estructurales en el espaciador π-conjugado:

- *Modificación de la longitud del espaciador π-conjugado*:[212] al incrementar la longitud de la cadena π-conjugada, la deslocalización de la nube π-electrónica desde el grupo dador hasta el aceptor aumenta, disminuyendo la diferencia de energía (*band gap*) entre los orbitales HOMO-LUMO. Esto se traduce en un aumento de la intensidad de la banda de absorción, mayores coeficientes de extinción molar (ε) y un desplazamiento de la banda de absorción hacia longitudes de onda mayores (desplazamiento batocrómico).[212c]
- *Naturaleza del espaciador π-conjugado:*[213] la introducción de grupos heteroaromáticos con riqueza electrónica como el pirrol, furano, fluoreno,[214] 3,4-etilendioxitiofeno (EDOT),[208c] vinilo (-CH=CH-) o alquino[215] facilita la deslocalización electrónica, provoca el desplazamiento de la banda de absorción a longitudes de onda mayores y disminuye el *band gap* entre los orbitales HOMO-LUMO. Por otro lado, la incorporación de grupos pobres en electrones influye directamente sobre el orbital LUMO, disminuyendo su energía y, por tanto, reduciendo el *band gap*.[186c]

212 (a) Lu, J.; Xia, P. F.; Lo, P. K.; Tao, Y.; Wong, M. S. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 6194. (b) Zhang, W.; Tse, S. C.; Lu, J.; Tao, Y.; Wong, M. S. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 2182. (c) Zhang, M.; Liu, J.; Wang, D.; Zhou, D.; Wang, P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1401. (c) Chi-Ho, E.; Tsang, D. P.-K.; Chan, M.-Y.; Yam, V. W.-W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2757.

213 (a) Wan, Z.; Jia, C.; Duan, Y.; Zhou, L.; Lin, Y.; Shia, Y. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 25140. (b) liu, B.; Wang, B.; Wang, R.; Gao, L.; Huo, S.; Liu, Q.; Lia, X.; Zhu, W. *J. Mater. Chem. A* **2014**, *2*, 804. (c) Sivanadanam, J.; Ganesan, P.; Madhumitha, R.; Nazeeruddin, Md. K.; Rajalingam, R. *J. Photochem. Photobio. A: Chem.* **2015**, *299*, 194.

214 Chen, C.-H.; Hsu, Y.-C-; Chou, H.-H.; Thomas, K. R.; Lin, J. T.; Hsu, C.-P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3184.

215 (a) Kivala, M.; Diederich, F. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 235. (b) Teng, C.; Yang, X.; Yang, C.; Tian, H.; Li, S.; Wang, X.; Hagfeldt, A.; Sun, L. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 11305. (c) Tigreros, A.; Ortiz, A.; Insuasty, B. *Dyes Pigm.* **2014**, *111*, 45.

Hasta ahora, solo se han descrito sistemas D-π-A con un único grupo dador y un único grupo aceptor. Sin embargo, la posibilidad de incorporar grupos ricos o pobres en electrones a lo largo del π-espaciador abre la puerta a una nueva clase de sistemas dador-aceptor, con el fin de mejorar las propiedades ópticas y electrónicas.[216] Generalmente, como grupos aceptores se suelen emplear grupos heteroaromáticos deficientes en electrones como benzotiadiazol,[217] quinoxalina,[218] tienopirazina,[219] bitiazol,[220] benzotriazol,[221] diazinas (piridazina, pirimidina y pirazina)[222] o triazinas.[223] También se pueden introducir grupos ciano[224] o fluoruro,[225] favoreciendo la deslocalización π-electrónica (Figura 14). En cuanto a grupos con riqueza electrónica, como se comentó con anterioridad, se suelen emplear unidades heteroaromáticas o aromáticas como furano o fluoreno,[214] e incluso aminas aromáticas como el carbazol o el indol (Figura 14).

216 (a) Wu, Y.; Zhu, W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2039. (b) Lu, X.; Fan, S.; Wu, J.; Jia, X.; Wang, Z.-S.; Zhou, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6480. (c) Takimiya, K.; Osaka, I.; Nakano, M. *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 587.

217 (a) Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Velusamy, M.; Tao, Y. T.; Chuen, C. H. *Adv. Funct. Mater.* **2004**, *14*, 83. (b) Velusamy, M.; Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Hsu, Y. C.; Ho, K. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1899. (c) Zhu, W. H.; Wu, Y. Z.; Wang, S. T.; Li, W. Q.; Li, X.; Chen, J.; Wang, Z. S.; Tian, H. *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 756.

218 (a) Pei, K.; Wu, Y. Z.; Wu, W. J.; Zhang, Q.; Chen, B. Q.; Tian, H.; Zhu, W. H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8190. (b) Karabiyik, E.; Sefer, E.; Koyuncu, F. B.; Tonga, M.; Özdemir, E.; Koyuncu, S. *Macromolecules* **2014**, *47*, 8578.

219 (a) Rasmussen, S. C.; Mulholland, M. E.; Schwiderski, R. L.; Larsen, C. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 479. (b) Schwiderski, R. L.; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5453. (c) McNamara, L. E.; Liyanage, N.; Peddapuram, A.; Murphy, J. S.; Delcamp, J. H.; Hammer, N. I. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 32.

220 (a) Li, K.-C.; Huang, J.-H.; Hsu, Y.-C.; Huang, P.-J.; Chu, C.-W.; Lin, J.-T.; Ho, K.-C.; Wei, K.-H.; Lin, H.-C. *Macromolecules* **2009**, *42*, 3681. (b) Zhang, M.; Fan, H.; Guo, X.; He, Y.; Zhang, Z.; Min, J.; Zhang, J.; Zhao, G.; Zhan, X.; Li, Y. *Macromolecules* **2010**, *43*, 5706.

221 (a) Price, S. C.; Stuart, A. C.; Yang, L.; Zhou, H.; You, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4625. (b) Cui, Y.; Wu, Y. Z.; Lu, X. F.; Zhang, G.; Miapeh, F. B.; Zhu, W. H.; Wang, Z. S. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 4394.

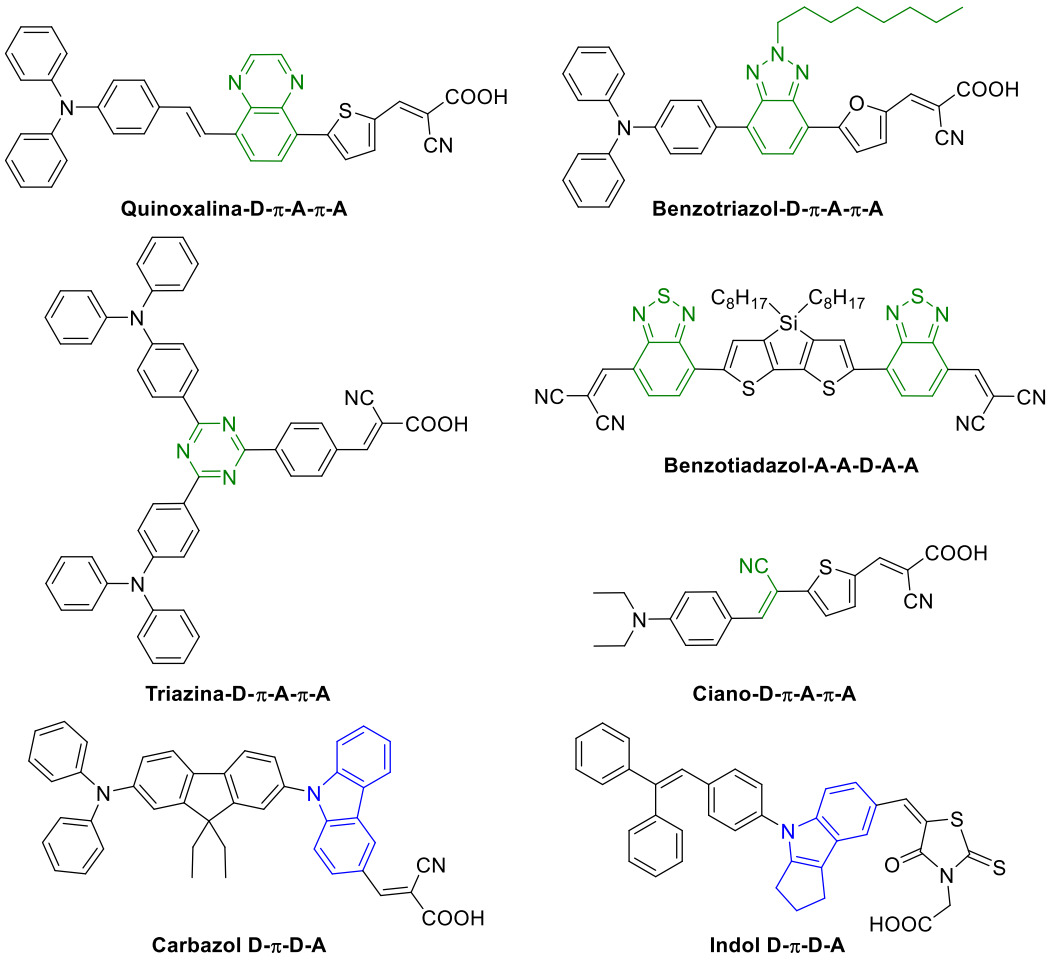
222 El grupo heteroaromático pirimidina se estudia en el Apartado 5.2. de la presente Memoria, donde se pueden consultar algunas de las referencias bibliográficas.

223 (a) Do, K.; Choi, H.; Lim, K.; Jo, H.; Cho, J. W.; Nazeeruddin, M. K.; Ko, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10971. (b) Ruíz-Carretero, A.; Noguez, O.; Herrera, T.; Ramírez, J. R.; Sánvhez-Migallón, A.; de la Hoz, A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4909. (c) Ramírez, J. R.; Ruíz-Carretero, A.; Herrero, M. A.; Sánchez-Migallón, A.; de la Hoz, A. *Dyes Pigm.* **2016**, *124*, 203.

224 (a) Yoo, J.; Yang, S. K.; Jeong, M.-Y.; Ahn, H. C.; Jeon, S.-J.; Cho, B. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 645. (b) Wang, Z. S.; Cui, Y.; Hara, K.; Dan-Oh, Y.; Kasada, C.; Shinpo, A. *Adv. Mater.* **2007**, *19,* 1138. (c) Panthi, K.; Adhiraki, R. M.; Kinstle, T. H. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 4542.

225 Chen, B. S.; Chen, D. Y.; Chen, C. L.; Hsu, C. W.; Hsu, H. C.; Wu, K. L.; Liu, S. H.; Chou, P. T.; Chi, Y. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 1937.

Figura 14. *Ejemplos de incorporación de grupos aceptores (verde) y dadores (azul) a la cadena π-conjugada.*



En resumen, es de gran importancia el diseño de sistemas dador-aceptor efectivos, donde las propiedades ópticas y electrónicas se puedan optimizar con pequeños cambios estratégicos en la estructura del sistema (modificaciones en el grupo dador, aceptor o espaciador π-conjugado) mediante la síntesis química.

5.2. Sistemas dador-aceptor con anillo de pirimidina.

Debido a su carácter π-deficiente, el anillo de pirimidina se considera un grupo aceptor heteroaromático (A) adecuado para la construcción de sistemas dador-aceptor.[226] Generalmente, se encuentra formando estructuras simétricas D-π-A-π-D y no simétricas D-π-A-π-A, donde el anillo de pirimidina se encuentra en el centro de la molécula dador-aceptor. Esta disposición favorece la transferencia de carga interna de

226 Achelle, S.; Plé, N. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 163.

un lado al otro del sistema (Figura 15).[227] Como se ha recogido en el capítulo anterior, este carácter deficiente en electrones permite que las posiciones 2, 4, 5 y 6 del anillo de pirimidina se puedan funcionalizar mediante reacciones de acoplamiento cruzado, favoreciendo el diseño eficiente del sistema dador-aceptor y, por tanto, el control de las propiedades ópticas y electrónicas del sistema.[226,227]

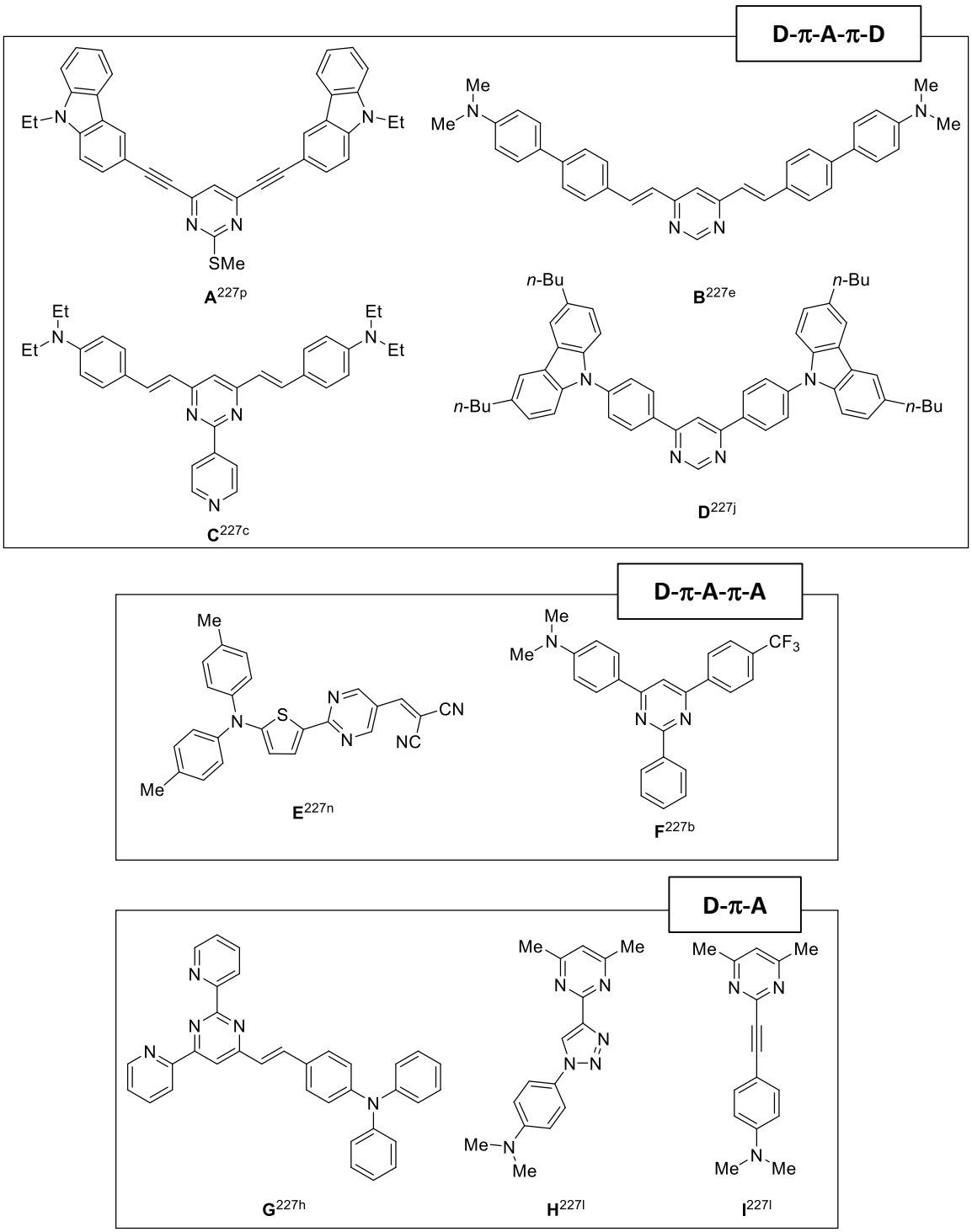
Un ejemplo de sistema D-π-A-π-D es el compuesto **A** (Figura 15), donde la pirimidina se encuentra incorporada a lo largo del π-espaciador y el grupo dador es un anillo de carbazol. Este compuesto presenta buenas propiedades ópticas y electrónicas, con un *band gap* de −3.33 eV, un rendimiento cuántico de fluorescencia Φ_F de 0.74 y un tiempo de vida media (τ) de 1.82 ns.[227p] Otro compuesto con estructura D-π-A-π-D y con potencial aplicación como dispositivo OLED, es el compuesto **B**, con dos grupos dadores *N,N*-dialquilanilina, que absorbe en un amplio rango del espectro UV/Visible (300-500 nm) y presenta un E_g de −2.89 eV.[227e] El compuesto **C**, con un grupo piridina en la posición C2 de la piridimidina (Figura 15), muestra propiedades ópticas adecuadas (Φ_F = 0.50) para su aplicación en óptica no lineal (NLO).[227c] En cuanto a las estructuras no simétricas D-π-A-π-A, con un grupo aceptor adicional en el extremo de la molécula, son más escasos los ejemplos que se pueden encontrar en la bibliografía.

El compuesto **E** (Figura 15), con un grupo aceptor adicional dicianovinilo enlazado directamente a la pirimidina, es un potencial candidato para celdas fotovoltaicas (OPVs), ya que además de poseer un buen *band gap* (−2.42 eV), mostró una elevada capacidad para transportar electrones y huecos de electrones, requisitos muy demandados en OPVs.[227n] Por otra parte, también se puede incorporar el anillo de pirimidina en uno de los extremos del sistema dador-aceptor, generando una estructura D-π-A simple[227l–m] o una estructura simétrica A-π-D-π-A.[227h] Un ejemplo de este tipo de

227 (a) Wong, K.-T.; Hung, T. S.; Lin, Y.; Wu, C.-C.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Chou, C. H.; Su, Y. O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 513. (b) Itami, K.; Yamazaki, D.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15396. (c) Liu, Z.; Chen, T.; Huang, Z.-L.; Huang, T.; Li, S.; Xu, Y.; Qin, J. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 4685. (d) Achelle, S.; Ramondenc, Y.; Marsais, F.; Plé, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3129. (e) Achelle, S.; Nouira, I.; Pfaffinger, B.; Ramondenc, Y.; Plé, N.; Rodríguez-López, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3711. (f) Li, L.; Tian, Y.-P.; Yang, J.-X.; Sun, P.-P.; Wu, J.-Y.; Zhou, H.-P.; Zhang, S.-Y.; Jin, B.-K.; Xing, X.-J.; Wang, C.-K.; Li, M.; Cheng, G.-H.; Tang, H.-H.; Huang, W.-H.; Tao, X.-T.; Jian, M.-H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 668. (g) Malik, I.; Ahmed, Z.; Reimann, S.; Iftikhar, A.; Villlinger, A.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2088. (h) Hadad, C.; Achelle, S.; García-Martínez, J. C.; Rodríguez-López, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3837. (i) Chen, D.; Zhong, C.; Dong, X.; Liu, Z.; Qin, J. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 4343. (j) Aizawa, N.; Pu, Y.-J.; Sasabe, H.; Kido, J. *Org. Electron.* **2012**, *13*, 2235. (k) Chui, S.-W.; Lin, L.-Y.; Lin, H.-W.; Chen, Y.-H.; Huang, Z.-Y.; Lin, Y.-T.; Lin, F.; Liu, Y.-H.; Wong, K.-T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1857. (l) Cornec, A.-S.; Baudequin, C.; Fiol-Petit, C.; Plé, N.; Dupas, G.; Ramondenc, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1908. (m) Denneval, C.; Moldovan, O.; Baudequin, C.; Achelle, S.; Baldeck, P.; Plé, N.; Darabantu, M.; Ramondenc, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5591. (n) Lee, H.; Yi, Y.; Cho, S. W.; Choi, W. K. *Synth. Met.* **2014**, *194*, 118. (o) Chou, S.-H.; Tsai, C.-H.; Wu, C.-C.; Kumar, D.; Wong, K.-T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16574. (p) Kato, S.; Yamada, Y.; Hiyoshi, H.; Umezu, K.; Nakamura, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9076.

estructura es el compuesto **G** (Figura 15) que, con un valor de 31300 $M^{-1}cm^{-1}$ de absortividad molar y 0.52 de Φ_F, se puede emplear como sensor luminiscente.[227h]

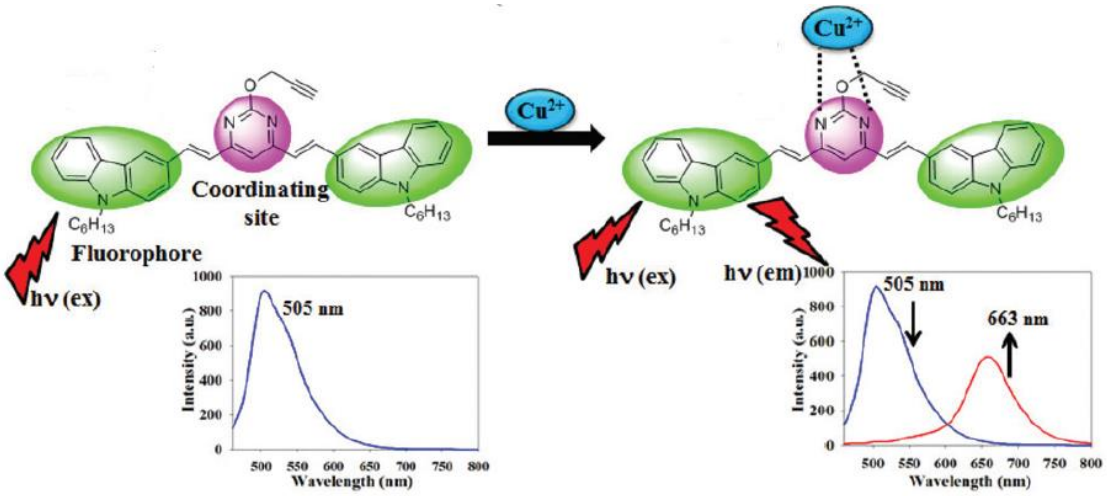
Figura 15. *Ejemplos de sistemas dador-aceptor con anillo de pirimidina.*[227]



Además de formar parte de dispositivos electrónicos, como OPVs, OLEDs o DSSCs,[227] los sistemas dador-aceptor basados en el anillo de pirimidina también presentan aplicación como sensores fluorescentes selectivos para la detección de iones

metálicos en sistemas biológicos y ambientales.[228] Un ejemplo es la detección de cationes metálicos Hg^{2+} y Cu^{2+}, que desenvuelven un papel importante en varios sistemas biológicos.[228b] La coordinación de Cu^{2+} al sistema dador-aceptor simétrico D-π-A-π-D, donde el grupo dador heteroaromático es un carbazol y el grupo aceptor es el anillo de pirimidina (Figura 16), produce cambios significativos en las propiedades fotofísicas del mismo, debido a que la densidad electrónica del metal contribuye a aumentar la conjugación π y provoca el aumento/disminución de las bandas ya existentes, además de la aparición de nuevas bandas en el espectro de absorbancia y fluorescencia.[228b]

Figura 16. *Ejemplo de sistema dador-aceptor con anillo de pirimidina coordinado a un metal (imagen extraída de la ref. 228b).*



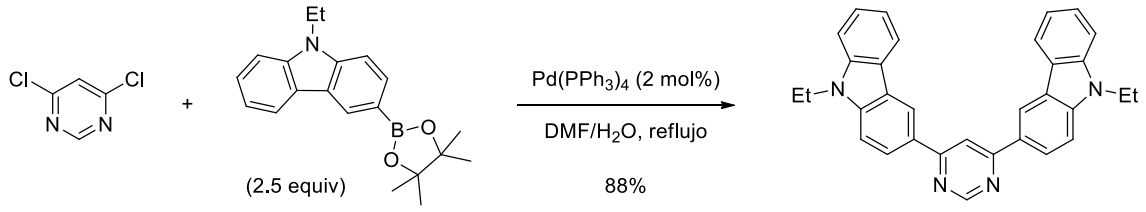
El método de síntesis más empleado para los sistemas dador-aceptor con anillo de pirimidina es la reacción de acoplamiento cruzado.[226,227] En el capítulo anterior dicha metodología se describió en profundidad para la síntesis de compuestos con actividad biológica, por lo que a continuación, se exponen algunos ejemplos representativos de síntesis de pirimidinas con interés en Ciencia de Materiales.

Como se ha podido ver en el capítulo anterior, los ácidos borónicos son uno de los nucleófilos más empleados para la funcionalización del anillo de pirimidina. Recientemente, la reacción de acoplamiento cruzado de ácidos borónicos con 4,6-dicloropirimidinas bajo catálisis de paladio ha permitido sintetizar pirimidinas con estructura simétrica D-π-A-π-D, donde el grupo dador es un 3-carbazolilo.[227o] La reacción de Suzuki entre 4,6-dicloropirimidina y 2.5 equivalentes del éster borónico, proporciona el producto de acoplamiento doble correspondiente en un rendimiento del 88% (Esquema 86). Este tipo de estructura presenta propiedades ópticas y

228 (a) Goswami, S.; Das, A. K.; Maity, S. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 16259. (b) Kaur, M.; Ahn, Y.-H.; Choi, K.; Cho, M. J.; Choi, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7149.

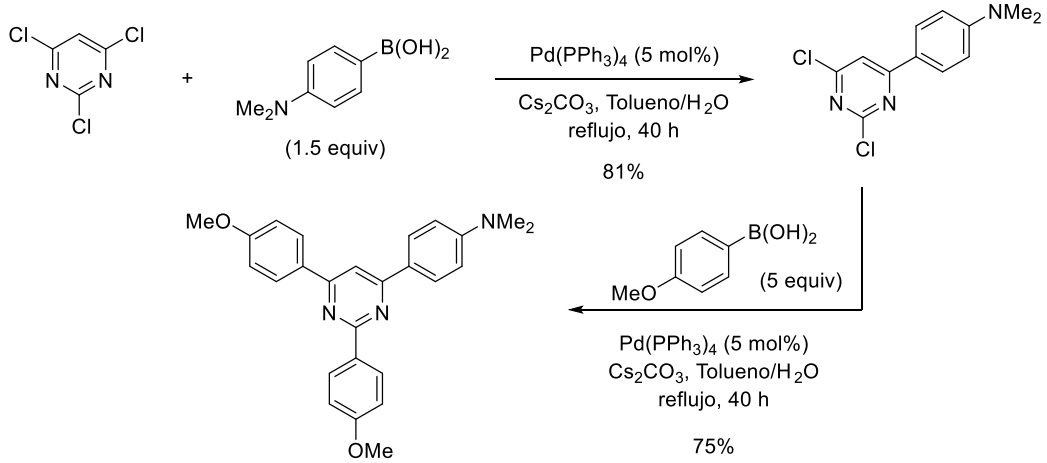
electroquímicas adecuadas para su posible aplicación en dispositivos electrónicos como OLEDs o NLO.[227o]

Esquema 86



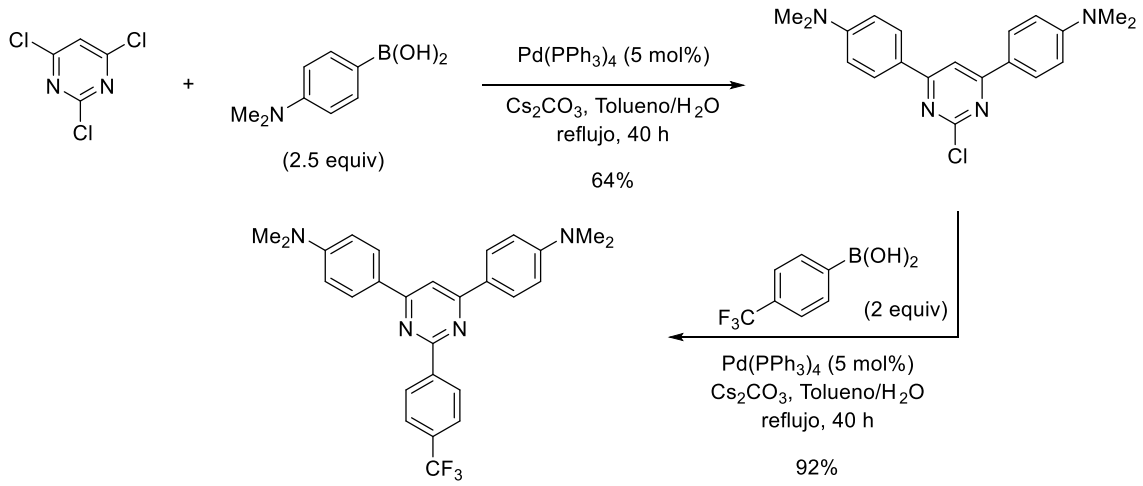
La reacción de ácidos borónicos con 2,4,6-tricloropirimidinas permite la preparación de manera selectiva de derivados de pirimidinas no simétricos D-π-A-π-D, donde los grupos dadores periféricos son *N,N*-dimetilanilina y 4-metoxifenilo. Además, en la posición C2 se incorpora un tercer sustituyente, obteniéndose pirimidinas 2,4,6-trisustituidas (Esquema 87).[227d]

Esquema 87



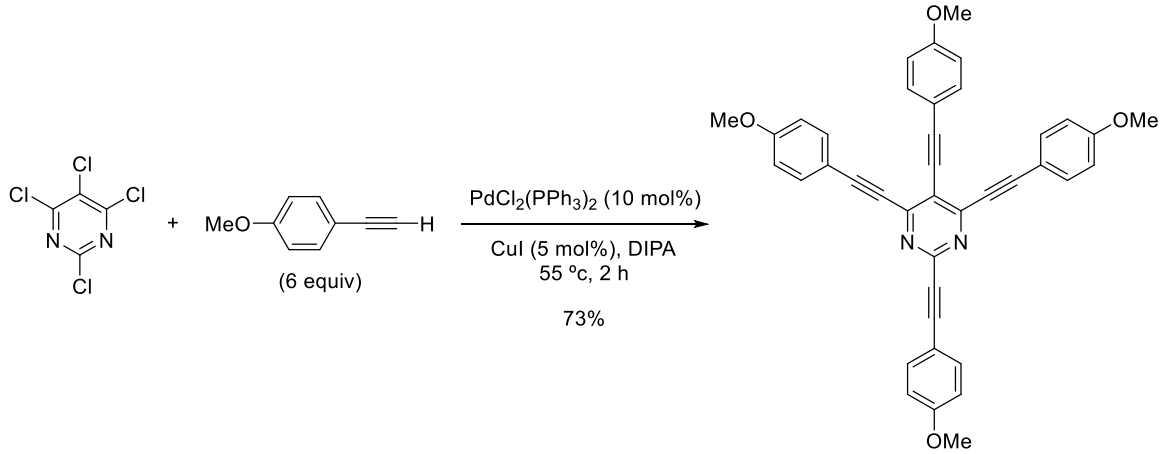
Otro ejemplo de síntesis de pirimidinas simétricas con estructura D-π-A-π-D a partir de ácidos borónicos se muestra en el Esquema 88, donde en una primera etapa se obtiene la pirimidina simétrica mediante un acoplamiento cruzado doble y en una segunda etapa se introduce en la posición C2 un grupo sustituyente aceptor adicional.[227d] Estas pirimidinas trisustituidas exhiben propiedades fluorescentes importantes, así como sensibilidad a los cambios de pH, pudiendo ser empleadas como sensores de pH.[227d]

Esquema 88



La reacción de Sonogashira con 2,4,5,6-tetracloropirimidinas,[227g] empleando 6 equivalentes de diferentes arilacetilenos en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI y diisopropilamina, proporcionó una amplia batería de pirimidinas 2,4,5,6-tetrasustituidas simétricas D-π-A-π-D, con interesantes propiedades fluorescentes (Esquema 89).

Esquema 89



5.3. Resultados y discusión.

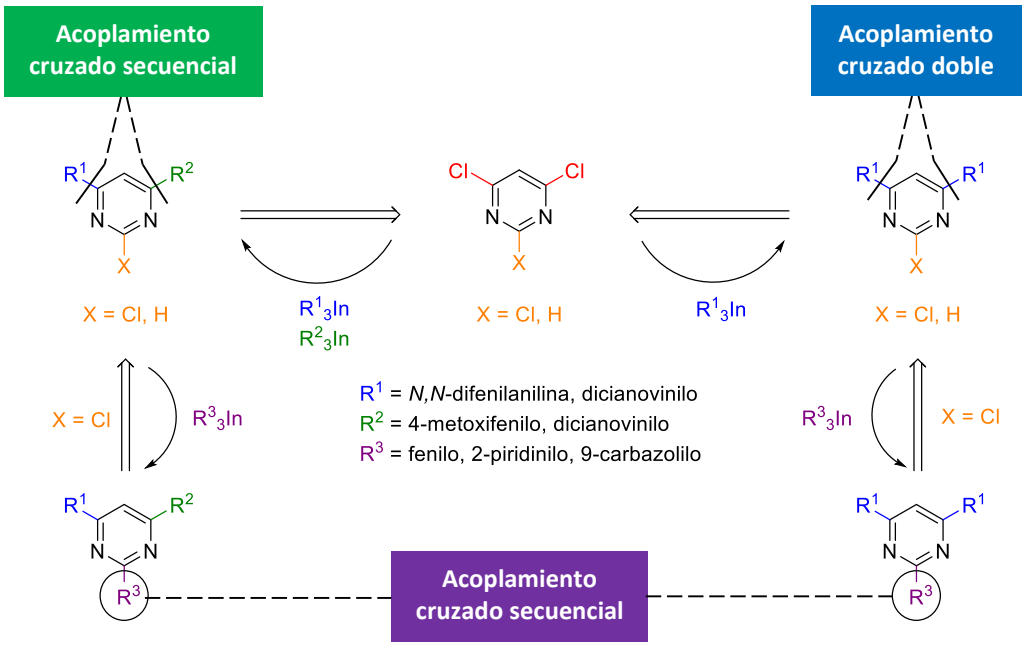
De acuerdo a los objetivos planteados y tomando como precedente las reacciones de acoplamiento cruzado selectivas de organometálicos de indio(III) con 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina descritas en el anterior capítulo,[229] nos propusimos la síntesis de nuevos compuestos dador-aceptor, además del estudio de sus propiedades ópticas y electrónicas. Como se ha mostrado hasta el momento, el anillo de pirimidina está presente en un importante número de sistemas dador-aceptor como grupo aceptor.[227] El perfil de sustitución más estudiado en este tipo de sistemas es la sustitución simétrica D-π-A-π-D, accesible fundamentalmente mediante reacciones de acoplamiento cruzado con ácidos borónicos.[226,227] Sin embargo, existen pocos ejemplos de pirimidinas con perfil de sustitución no simétrico D-π-A-π-A, donde el anillo de pirimidina se encuentra en el centro de la molécula dador-aceptor.[227n] Por este motivo, el desarrollo de una metodología que permita sintetizar pirimidinas no simétricas (D-π-A-π-A) y simétricas (D-π-A-π-D) partiendo del mismo anillo de pirimidina, posee un interés adicional desde el punto de vista sintético, ya que además de ampliar la diversidad estructural, permitiría una funcionalización selectiva de estos compuestos.

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de los sistemas simétricos D-π-A-π-D y no simétricos D-π-A-π-A, donde el anillo de pirimidina es el grupo aceptor central (Esquema 90). Para la preparación de pirimidinas con estructura simétrica D-π-A-π-D, decidimos incorporar mediante una reacción de acoplamiento cruzado doble el grupo *N,N*-difenilanilina como grupo dador (D), debido a su elevada fortaleza dadora y a su estabilidad térmica y fotofísica, además de incorporar como espaciador π-conjugado el grupo fenilo. En el caso de la síntesis de pirimidinas con estructura no simétrica D-π-A-π-A, a través de una secuencia de reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III), nos propusimos incorporar como grupo aceptor adicional el grupo dicianovinilo (elevada fortaleza aceptora) y como espaciador π-conjugado el tiofeno, mientras que, como grupo dador, se optó por la *N,N*-difenilanilina (fuertemente dador) y el 4-metoxifenilo (dador débil) (Esquema 90).

Por otro lado, la posición C2 libre del anillo de pirimidina ofrece la posibilidad de introducir grupos de diferente naturaleza electrónica a través de reacciones de acoplamiento cruzado y estudiar la influencia que ejercen en el anillo de pirimidina y en las propiedades ópticas y electrónicas de dichos compuestos.

229 Martínez, M. M.; Pérez-Caaveiro, C.; Peña-López, M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9045.

Esquema 90



Por lo tanto, de acuerdo con este planteamiento, la síntesis de pirimidinas con estructura dador-aceptor, se lleva a cabo con dos objetivos claros: 1) modular la deslocalización π-electrónica generando dos tipos distintos de sistemas simétricos D-π-A-π-D y no simétricos D-π-A-π-A; y 2) aprovechar la posición C2 en cada familia para introducir grupos de distinta naturaleza electrónica y estudiar su influencia en las propiedades ópticas y electrónicas.

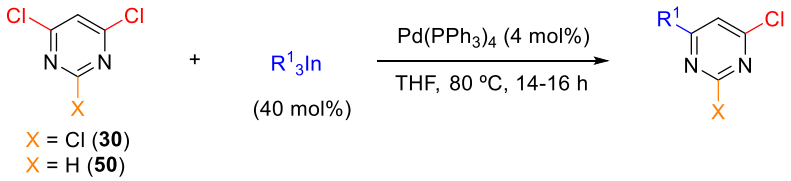
5.3.1. Síntesis de nuevos sistemas dador-aceptor basados en el anillo de pirimidina.

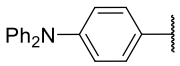
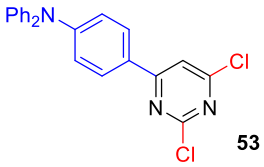
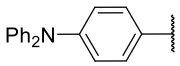
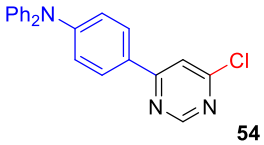
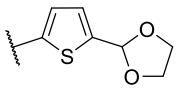
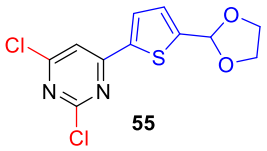
5.3.1.1. Síntesis de pirimidinas no simétricas con estructura D-π-A-π-A.

En primer lugar, nos propusimos la síntesis de pirimidinas no simétricas con estructura D-π-A-π-A. Como grupo dador (D) se seleccionó el grupo difenilamina y como espaciador π-conjugado el grupo fenilo. Con objeto de estudiar el efecto de distintos grupos dadores en las propiedades ópticas y electrónicas, se seleccionó un grupo con menor capacidad dadora, el sustituyente 4-metoxifenilo. Como grupo aceptor adicional se eligió el grupo dicianovinilo debido a su fuerte carácter aceptor y a su amplia aplicación en dispositivos como OPVs, óptica no lineal (NLO) o OFETs,[200] y como espaciador π-conjugado se seleccionó el grupo tiofeno, ya que proporciona una mayor conjugación al sistema, facilitando la TCI.[210]

En base a los buenos resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) sobre 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina en donde se obtienen productos de monoacoplamiento en buenos rendimientos y con elevada selectividad,[229] se seleccionó como electrófilo 2,4,6-tricloropirimidina (**30**) y como catalizador de paladio el $Pd(PPh_3)_4$. Inicialmente, se ensayó la incorporación del grupo dador difenilamina. Para ello, se hizo reaccionar **30** con un 40 mol% de tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%), obteniéndose, tras 16 horas a reflujo, el correspondiente producto de acoplamiento selectivo **53** en un rendimiento del 75% (Tabla 14, entrada 1). De manera análoga, se hizo reaccionar tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio con 4,6-dicloropirimidina (**50**), bajo las mismas condiciones de reacción, obteniéndose el producto de monoacoplamiento **54** (86%, Tabla 14, entrada 2). Con el objetivo de incorporar al mismo tiempo el precursor del grupo dicianovinilo y el espaciador π-conjugado tiofeno, se hizo reaccionar el nucleófilo tris[5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il]indio (40 mol%) con **30**, bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionando el producto de acoplamiento cruzado selectivo **55** en un buen rendimiento (80%, Tabla 14, entrada 3).[230]

Tabla 14. *Reacción de acoplamiento cruzado secuencial de triorganoíndico con 2,4,6-tricloropirimidina (**30**) y 4,6-dicloropirimidina (**50**) bajo catálisis de paladio.*



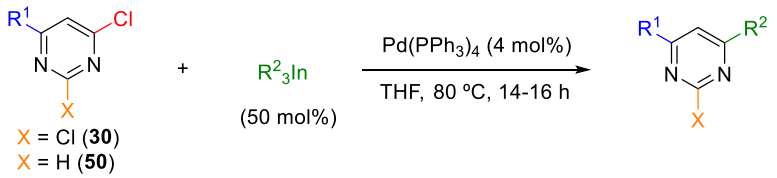
Entrada	R^1	Producto	Rendimiento (%)
1		 **53**	75
2		 **54**	86
3		 **55**	80

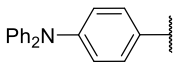
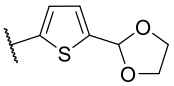
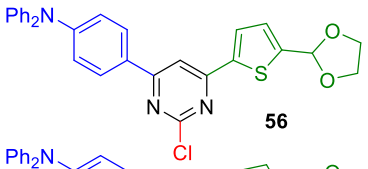
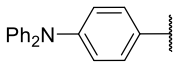
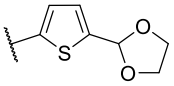
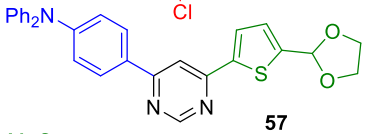
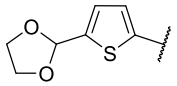
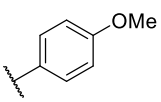
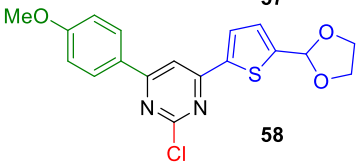
230 Al objeto de establecer una correspondencia entre el grupo y su naturaleza dadora o aceptora, se han dibujado las pirimidinas de tal forma que el grupo dador quede a la izquierda y el aceptor a la derecha.

Una vez establecida la metodología adecuada que permite obtener 2,6-dicloropirimidina-4-sustituidas y 6-cloropirimidinas-4-sustituidas, se abordó la segunda etapa de la síntesis de los compuestos dador-aceptor basados en el anillo de pirimidina con estructura no simétrica D-π-A-π-A. Con este objetivo, el siguiente paso fue encontrar unas condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo un segundo acoplamiento sobre los productos de monoacoplamiento obtenidos y obtener pirimidinas 4,6-disustituidas.

Inicialmente, se ensayó la reacción acoplamiento cruzado entre tris[5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il]indio (40 mol%) y **53** en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%), conduciendo, a una mezcla de sustancia de partida y producto de reacción en proporción 1:2 determinado por RMN-^{1}H. En vista de este resultado, bajo las mismas condiciones de reacción, se decidió emplear un 50 mol% de tris[5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il]indio, obteniéndose la 2-cloropirimidina-4,6-disusti-tuida **56** en un buen rendimiento (86 %, Tabla 15, entrada 1). De manera análoga, se hizo reaccionar el tris[5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il]indio con 6-cloropirimidina-4-sustituida **54** que, bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionó el producto de acoplamiento cruzado secuencial **57** en un excelente rendimiento (95%, Tabla 15, entrada 2). A continuación, se introdujo el grupo dador 4-metoxifenilo, haciendo reaccionar tri(4-metoxifenil)indio (50 mol%) con 2,6-dicloropirimidina-4-sustituida **55**, bajo las mismas condiciones de reacción, obteniéndose el producto de acoplamiento cruzado **58** (78%, Tabla 15, entrada 3).[230]

Tabla 15. *Reacción de acoplamiento cruzado secuencial de triorganoíndicos con 2,6-dicloropirimidinas y 6-cloropirimidinas 4-sustituidas bajo catálisis de paladio.*

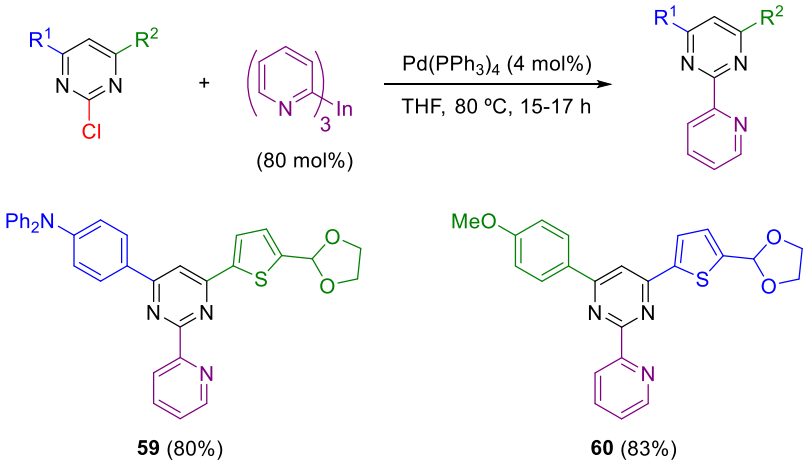


Entrada	R^1	R^2	Producto	Rendimiento (%)
1			 **56**	86
2			 **57**	95
3			 **58**	78

Una vez obtenidas las pirimidinas disustituidas no simétricas **56**–**58**, el siguiente paso fue la funcionalización de la posición C2. En este sentido, se llevó a cabo la incorporación de un grupo heteroaromático deficiente electrónicamente, como la 2-bromopiridina, en la posición C2, empleando como electrófilo el producto de acoplamiento cruzado doble **56**.

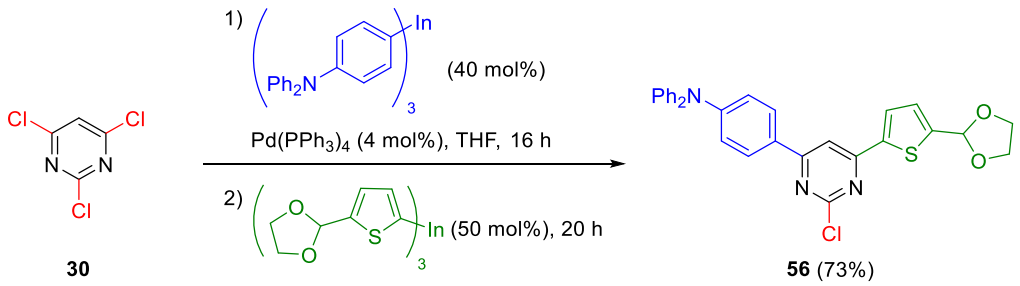
La reacción de **56** con un 50 mol% de tri(piridin-2-il)indio en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%) y en THF seco, proporcionó el producto de acoplamiento cruzado **59** en un rendimiento del 52% y el compuesto de partida **56** en un 39%. El empleo de un exceso del 80 mol% de tri(piridin-2-il)indio, bajo las mismas condiciones de reacción, permitió obtener el producto de acoplamiento cruzado **59** en un rendimiento del 80% (Esquema 91). Paralelamente se llevó a cabo la reacción de tri(piridin-2-il)indio (80 mol%) con **57** que, bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionó el producto de acoplamiento cruzado **60** (83%, Esquema 91).[230]

Esquema 91



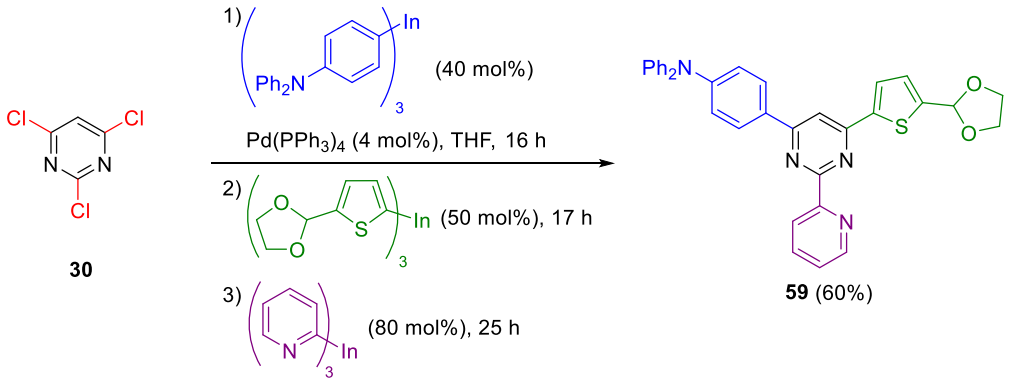
En vista de la viabilidad de la ruta sintética desarrollada, nos propusimos optimizar la eficiencia en la preparación de pirimidinas dador-aceptor no simétricas (D-π-A-π-A) adaptando la síntesis por etapas a un protocolo *one-pot*. De este modo, se hizo reaccionar tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (85 mol%) con **30** en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%) y THF seco, comprobándose la desaparición del compuesto de partida por ccf después de 17 horas de reacción a 80 ºC. A continuación, sobre el mismo matraz de reacción, se añadió tri[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-2-il]indio (50 mol%), conduciendo después de 20 horas de reacción a reflujo al producto de acoplamiento cruzado secuencial disustituido **56** en un rendimiento del 73% (Esquema 92), junto con el intermedio de monoacoplamiento **53** (página 169) en un 10%.

Esquema 92



En vista de este resultado, el siguiente paso fue introducir tres grupos funcionales distintos sobre 2,4,6-tricloropirimidina (**30**). Inicialmente, se hizo reaccionar **30** con tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (40 mol%) bajo las mismas condiciones de reacción, comprobándose después de 16 horas de reacción a 80 ºC, la desaparición del compuesto de partida por ccf. A continuación, se añadió un segundo organometálico de indio, el tri[5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il]indio (50 mol%) que tras 17 horas de reacción se pudo observar por ccf la formación del producto disustituido mayoritariamente. A continuación, se adicionó un tercer organometálico de indio, el tri(piridin-2-il)indio (80 mol%), obteniéndose tras 25 horas a reflujo el producto de acoplamiento cruzado secuencial trisustituido **59** con un rendimiento global del 60% (Esquema 93), junto con los intermedios de monoacoplamiento **53** (7%, página 169) y diacoplamiento **56** (10 %, página 170).

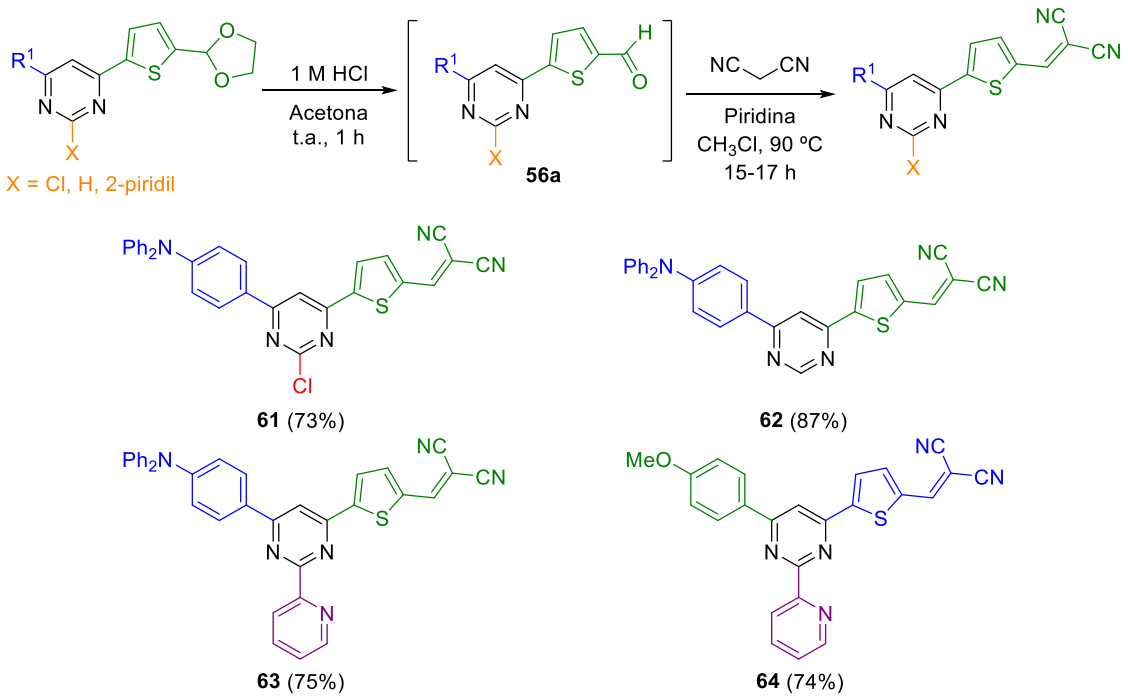
Esquema 93



En vista de estos resultados, cabe destacar la eficiencia de los organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* con la consecuente formación de tres enlaces carbono-carbono distintos, sin necesidad de una cantidad adicional del catalizador.

El último paso en la síntesis de pirimidinas no simétricas con estructura D-π-A-π-A consistió en la transformación del grupo dioxolano en dicianovinilo, mediante hidrólisis del acetal[231] y posterior reacción de Knoevenagel.[232] De este modo, la hidrolisis de **56** con HCl (1 M) proporcionó el aldehído **56a**. A continuación, la disolución del aldehído **56a** en $CHCl_3$ se hizo reaccionar con malononitrilo en presencia de piridina, dando lugar, tras 16 horas a 90 ºC, a la pirimidina **61** portadora del grupo dicianovinilo, en un rendimiento global del 73 % (Esquema 94). A continuación, se llevó a cabo la misma transformación con las pirimidinas **57**, **59** y **60** bajo las mismas condiciones de reacción, obteniéndose los productos correspondientes en buenos rendimientos (74–87%, Esquema 94).

Esquema 94



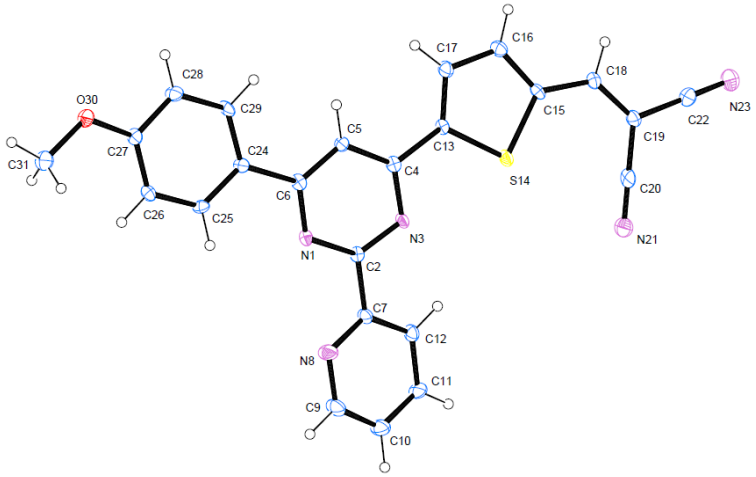
Además de las correspondientes caracterizaciones por métodos espectroscópicos, la estructura del compuesto **64** ha sido confirmada por difracción de rayos X de monocristal (Figura 17). El análisis de difracción de rayos X de monocristal muestra que la molécula **64** presenta los siguientes parámetros de celda: a = 7.4140(17) Å, b = 24.8940(5) Å y c = 11.3040(2) Å, con grupo espacial $P2_1/n$. Como se puede observar en la Figura 17, la estructura sólida de **64** es cuasi-planar con un ángulo de torsión entre el anillo de pirimidina y el espaciador fenilo (C6–C24) de 16º y entre la pirimidina y el

231 Spicer, J. A.; Lena, G.; Lyons, D. M.; Huttunem, K. M.; Miller, C. K.; O´Connor, P. D.; Bull, M.; Helsby, N.; Jamieson, S. M. F.; Denny, W. A.; Ciccone, A.; Browne K. A.; López, J. A.; Rudd-Schmidt, J.; Voskoboinik, I.; Trapani, J. A. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9542.

232 Kwok, E. C.-H.; Tsang, D. P.-K.; Chan, M.-Y.; Yam, V. W.-W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2757.

espaciador tiofeno (C4–C13) de 15º, lo que sugiere que la transferencia de carga interna va de un extremo al otro de la molécula dador-aceptor.

Figura 17. *Estructura cristalina del compuesto* ***64****.*



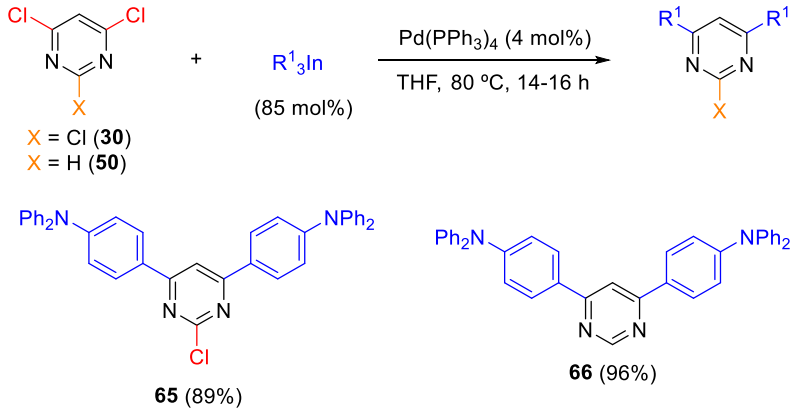
Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la utilidad de los organometálicos de indio(III) en la síntesis selectiva de pirimidinas 2,4,6-trisustituidas no simétricas bajo catálisis de paladio, siendo necesarias tan sólo dos etapas de reacción para incorporar por una parte el grupo dador difenilamina y el espaciador fenilo y por otra el precursor del grupo aceptor adicional dicianovinilo y el espaciador π-conjugado tiofeno. Por otro lado, la transformación del precursor del grupo dicianovinilo se lleva a cabo de manera eficiente en la última etapa de reacción.

5.3.1.2. Síntesis de pirimidinas simétricas con estructura D-π-A-π-D.

El siguiente objetivo que nos planteamos fue estudiar la reacción de acoplamiento cruzado doble con organometálicos de indio(III) sobre 2,4,6-tricloropirimidina (**30**) y 4,6-dicloropirimidina (**50**), con el fin de preparar pirimidinas simétricas con estructura D-π-A-π-D.

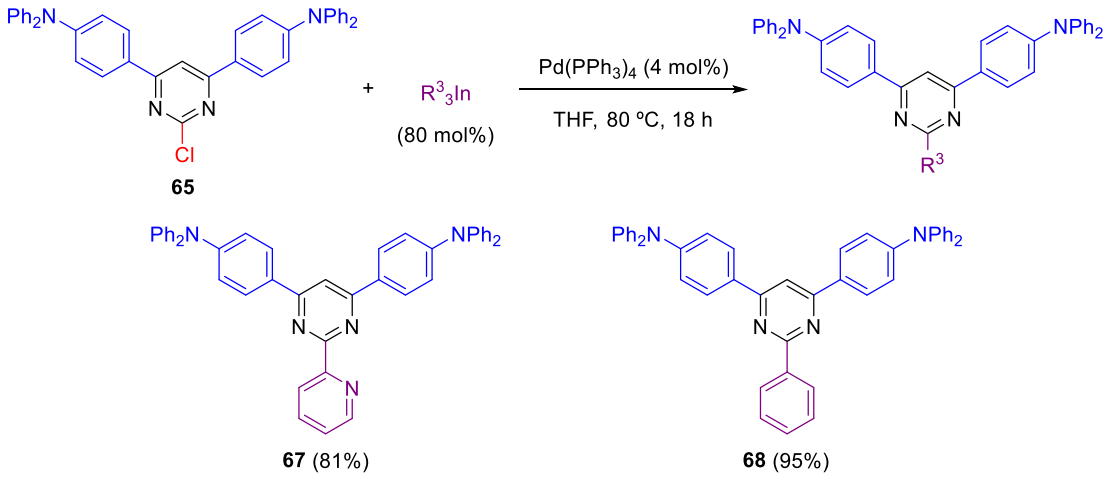
Inicialmente, se llevó a cabo el ensayo de las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado doble empleando como electrófilo **30** y como nucleófilo el tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio, debido a su fuerte carácter electrodador. Tras 14 horas de reacción a 80 ºC y en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%), se obtuvo el producto de acoplamiento cruzado doble **65** en un rendimiento del 89% (Esquema 95). Análogamente, la reacción de **50** con tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (85 mol%), bajo las mismas condiciones de reacción, proporcionó el producto disustituido simétrico **66** (96%, Esquema 95).

Esquema 95



Siguiendo la misma estrategia establecida en la síntesis de pirimidinas no simétricas con estructura D-π-A-π-A, la introducción de grupos de distinta naturaleza electrónica en la posición C2 permitirá modular las propiedades ópticas y electrónicas del sistema simétrico D-π-A-π-D. De este modo, se funcionalizó la posición C2 del anillo de pirimidina con los grupos 2-piridinilo y fenilo, obteniéndose los productos de acoplamiento **67** y **68** en buenos rendimientos (81% y 95% respectivamente, Esquema 96) empleando un 80 mol% del organometálico de indio(III).

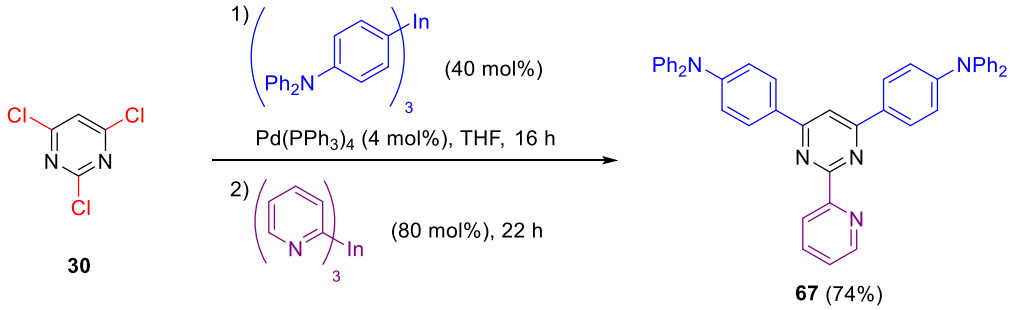
Esquema 96



Del mismo modo que se hizo con las pirimidinas no simétricas D-π-A-π-A, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* con organometálicos de indio para la obtención de pirimidinas simétricas con estructura D-π-A-π-D. De este modo, la reacción de tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (85 mol%) con **30** en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (4 mol%), se siguió por ccf hasta la desaparición del compuesto de partida después de 14 horas a reflujo. Seguidamente, se añadió un segundo organometálico de indio, el tri(piridin-2-il)indio (80 mol%), proporcionando tras 22 horas la pirimidina

trisustituida **67** (Esquema 97) en un rendimiento del 74%, acompañado de una pequeña cantidad del producto de diacoplamiento **65** (12%, página 175).

Esquema 97

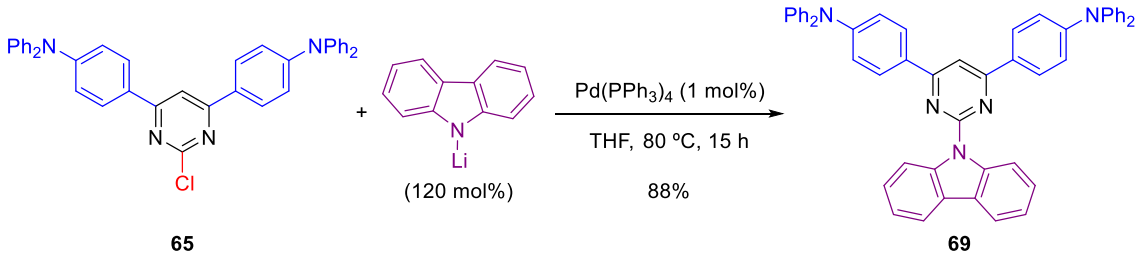


Con objeto de ampliar la diversidad electrónica de los grupos sustituyentes en la posición C2 del anillo de pirimidina, se seleccionó como grupo dador el anillo de carbazol debido a sus numerosas aplicaciones en sistemas dador-aceptor.[233] El 9*H*-carbazol es una amina aromática muy recurrente en este tipo de sistemas debido principalmente a su intensa luminiscencia relacionada directamente con su riqueza electrónica, siendo ampliamente utilizados en el campo de los OLEDs como emisores de luz azul, verde, roja y blanca.[233e] En comparación con el grupo difenilamina, la unidad de carbazol es considerado como un grupo dador débil, por lo que cabe esperar que tan sólo modifique el carácter aceptor del anillo de pirimidina y que no modifique la trayectoria de la transferencia de carga interna. La incorporación del carbazol en la posición C2 del anillo de pirimidina se llevó a cabo a través del átomo de nitrógeno mediante una aminación de Buchwald-Hartwig catalizada por $Pd(PPh_3)_4$.[233f,234] La reacción del carbazol-9-il litio, preparado a partir de 9*H*-carbazol y *n*-BuLi en THF, con **65** en presencia de 1 mol% de $Pd(PPh_3)_4$, proporcionó, tras 15 horas a reflujo, el producto **69** en un rendimiento del 88% (Esquema 98).

233 (a) Morin, J.-F.; Leclerc, M.; Adès, D.; Siove, A. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 761. (b) Kulkarni, A. P.; Kong, X.; Jenekhe, S. A. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 1057. (c) Blouin, N.; Leclerc, M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1110. (d) Lin, S.-L.; Chan, L.-H.; Lee, R.-H.; Yen, M.-Y.; Kuo, W.-Y.; Chen, C.-T.; Jeng, R.-J. *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 3947. (e) Adhikari, R. M.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3341. (f) An, Z.-F.; Chen, R.-F.; Yin, J.; Xie, G.-H; Shi, H.-F.; Tsuboi, T.; Huang, W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10871.

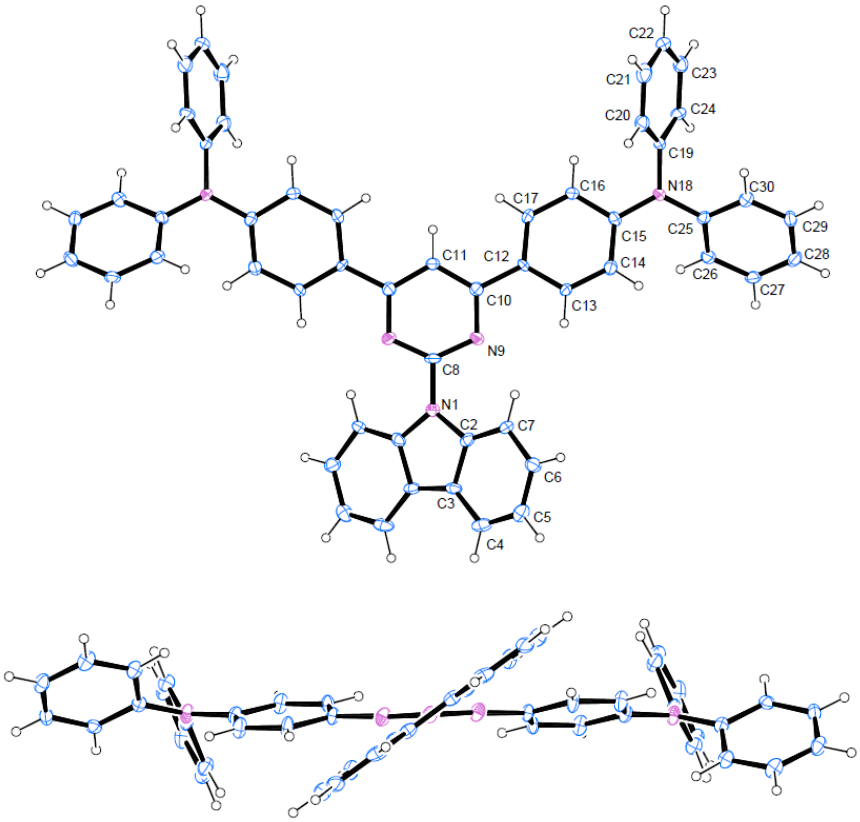
234 Aminación o acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwing: (a) Hartwing, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27. (c) Bariwal, J.; Van der Eycken, E. *Chem. Rev.* **2013**, *42*, 9283. (d) Ruíz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.

Esquema 98



Además de la caracterización clásica por métodos espectroscópicos, la estructura del compuesto **69** ha sido confirmada por difracción de rayos X de monocristal (Figura 19). El análisis de difracción de rayos X de monocristal muestra que la molécula **69** presenta los siguientes parámetros de celda: *a* = 20.9298(19) Å, *b* = 19.0760(2) Å y *c* = 9.3341(10) Å, con grupo espacial Pbcn. Como se observa en la Figura 19, la estructura sólida de **69** es cuasi-planar con un ángulo de torsión entre el anillo de pirimidina y el espaciador fenilo (C10–C12) de 14º, lo que sugiere que la deslocalización π ocurre entre el grupo aceptor pirimidina y el grupo dador difenilamina.

Figura 18. *Estructura cristalina del compuesto* ***69****.*



Los resultados obtenidos en la síntesis de pirimidinas simétricas con estructura D-π-A-π-D, ponen de manifiesto la eficiencia de los organometálicos de indio, que permiten la introducción simultánea de dos grupos dadores difenilamino y dos espaciadores π-conjugados fenilo, en una única etapa de reacción y empleando un exceso de 85 mol% del compuesto triorganoíndico.

5.3.2. Estudio de las propiedades ópticas y electrónicas.

Una vez establecida una metodología para sintetizar pirimidinas dador-aceptor simétricas (D-π-A-π-D) y no simétricas (D-π-A-π-A), el siguiente objetivo fue estudiar sus propiedades ópticas, mediante espectroscopia de absorción UV/Visible y de emisión de fluorescencia, y electrónicas mediante voltametría cíclica. Además, para correlacionar ambas propiedades se han realizado cálculos DFT.

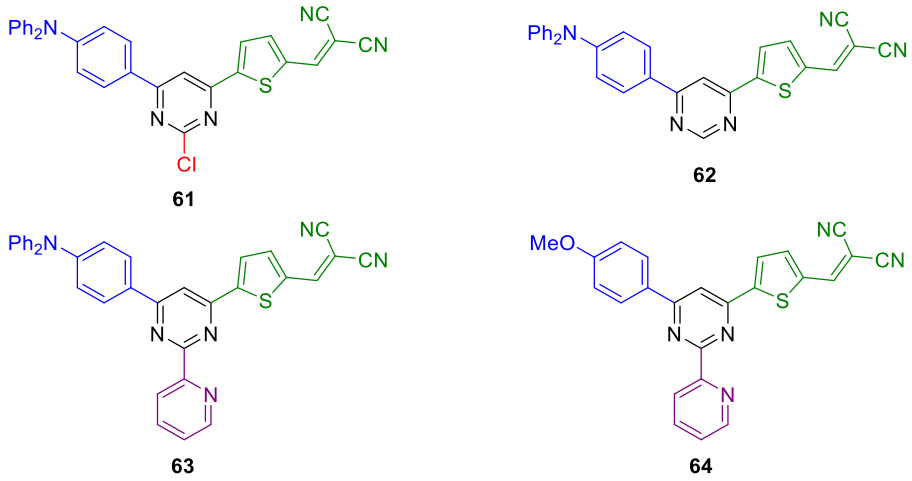
La discusión de las propiedades se va a organizar en función del perfil de sustitución de la pirimidina, simétrica (D-π-A-π-D) y no simétrica (D-π-A-π-A). A su vez, en cada una de estas familias, se abordará el estudio de la influencia que ejercen los diferentes grupos presentes en la posición C2 del anillo pirimidínico sobre las propiedades ópticas y electrónicas.

5.3.2.1. Propiedades ópticas, electrónicas y cálculos DFT de las pirimidinas no simétricas D-π-A-π-A.

Como se dijo al inicio del presente capítulo, existen escasos ejemplos de sistemas no simétricos D-π-A-π-A donde el anillo de pirimidina se encuentra incorporado en el centro del sistema dador-aceptor.[227n] La presencia de un grupo aceptor dentro del espaciador π-conjugado facilita la transferencia electrónica desde el grupo dador hasta el grupo aceptor externo, disminuye el nivel de energía del orbital LUMO y reduce la energía del *band gap* HOMO-LUMO.[186a]

Los compuestos no simétricos D-π-A-π-A **61**–**64** (Esquema 99) presentan como grupo dador el grupo difenilamina, el grupo aceptor central es el anillo de pirimidina y como grupo aceptor adicional el grupo dicianovinilo, que forma parte del espaciador π-conjugado tiofeno. La única diferencia entre dichos compuestos es el grupo sustituyente en la posición C2 del anillo de pirimidina. Respecto al compuesto **64**, presenta un grupo dador diferente, el 4-metoxifenilo en la posición C4(C6), y la posición C2 está sustituida con un grupo piridina.

Esquema 99



A. Medida de las propiedades ópticas.

En primer lugar, se llevó a cabo el estudio de las propiedades ópticas de las pirimidinas no simétricas con estructura D-π-A-π-A **61**–**64** (Esquema 99), registrándose los espectros de absorción, los espectros de emisión de fluorescencia, los tiempos de vida de media (τ) y los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_F). Dichas propiedades ópticas han sido realizadas en colaboración con el grupo del Profesor Juan T. López Navarrete en el Departamento de Química Física de la Universidad de Málaga.

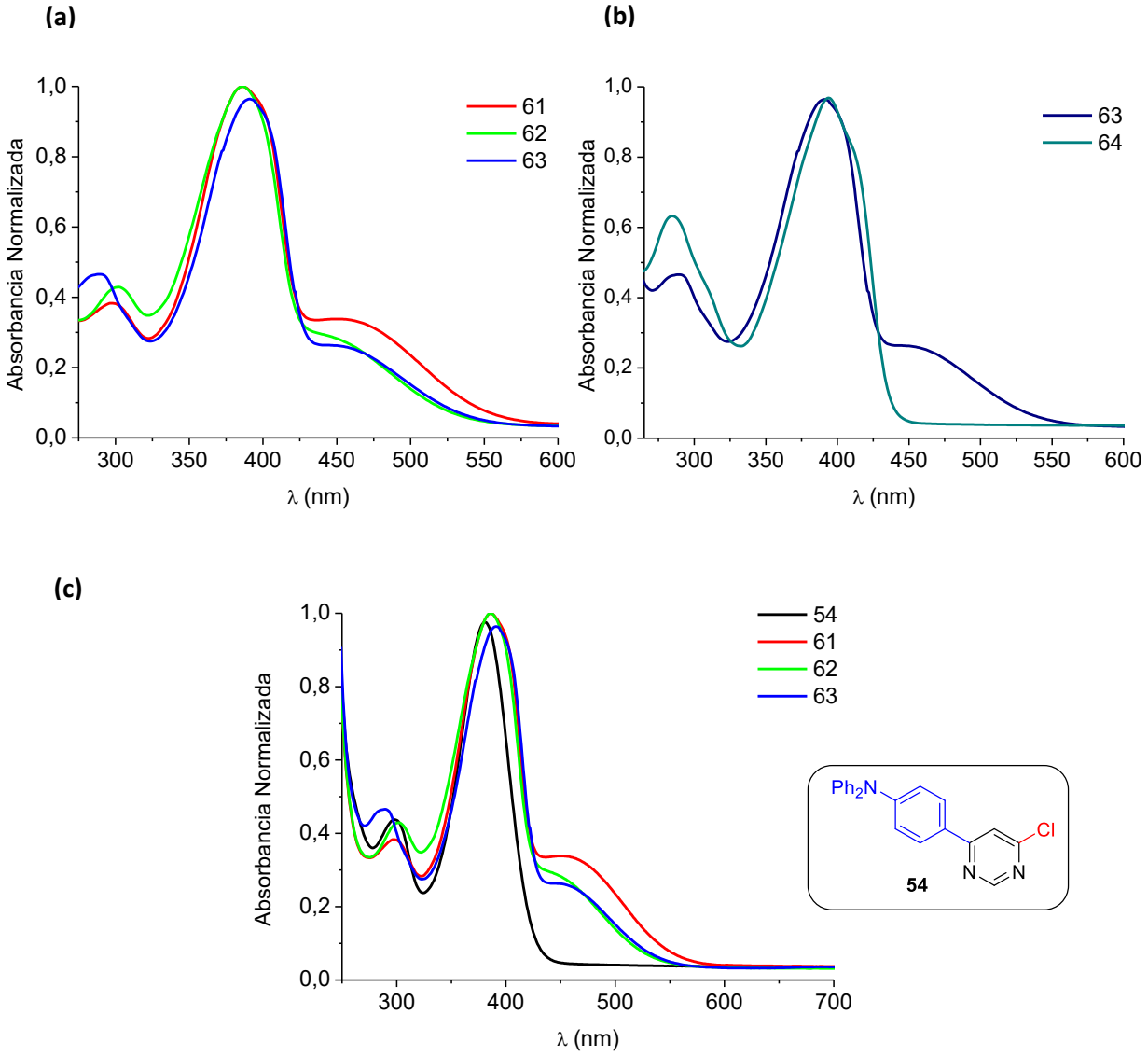
❖ Espectros de absorción UV/Visible.

La espectroscopia de absorción UV/Visible permite registrar los diferentes tránsitos electrónicos que tienen lugar entre el estado fundamental (S_0) y el estado excitado (S_1, S_2…) de un determinado compuesto como consecuencia de la absorción de radiación electromagnética. Para cada estado electrónico, la molécula puede encontrarse en diferentes estados vibracionales y rotacionales próximos en energía, por lo que la energía asociada a las bandas de absorción UV/Visible presenta tres componentes: energía de excitación electrónica, energía vibracional y energía rotacional. Sin embargo, en disolución se pierde la estructura fina asociada a vibraciones y rotaciones debido a la solvatación y a la interacción con moléculas vecinas, por lo que se obtienen bandas anchas centradas en torno a la longitud de onda correspondiente a la transición electrónica. El registro de los espectros de absorción UV/Visible permite evaluar la eficiencia de la transferencia de carga interna en el estado fundamental de los compuestos dador-aceptor, asumiendo que cuanto mayor sea el desplazamiento batocrómico (hacia el rojo) del máximo de absorción ($\lambda_{máx}$) correspondiente a la banda de transferencia de carga, mayor es la interacción entre la unidad dadora y la aceptora

y, por tanto, la transferencia de carga interna es mayor en el estado fundamental que en el estado excitado.[205a]

En la Figura 19 se muestran los espectros de UV/Visible normalizados de los compuestos D-π-A-π-A en disolución ($CHCl_3$, 10^{-5} M), separados en dos apartados, donde (a) se corresponde con los espectros registrados para **61**, **62** y **63** que presentan la misma estructura D-π-A-π-A, con diferentes sustituyentes en C2; mientras que (b) muestra los espectros de UV/Visible de **63** y **64** donde el grupo dador (D) es distinto. Además, en la Figura 19c se muestran los espectros UV/Visible de los compuestos **61**–**63** y **54**, con motivo de estudiar la influencia que ejerce en las propiedades ópticas el grupo aceptor adicional dicianovinilo (DCV).

Figura 19. *Espectros de absorción UV/Visible de los compuestos **61**, **62**, **63** y **64** en disolución de $CHCl_3$.*



Los compuestos **61**–**63** (Figura 19a) presentan tres bandas de absorción de diferente intensidad. La banda de absorción correspondiente a la región de alta energía (270-320 nm) se atribuye a la transición electrónica π–π*, típica de compuestos altamente conjugados,[208a] mientras que en la región de baja energía se observan dos bandas con distinta intensidad que se pueden asignar a transiciones de transferencia de carga. Si se compara el espectro UV/Visible de **54** con los obtenidos para **61**–**63** (Figura 19c), la banda más intensa (360-425 nm) se puede atribuir a la transferencia de carga interna (TCI) que va desde el grupo dador de electrones difenilamina hasta el grupo aceptor central pirimidina.[186c] Por otro lado, teniendo en cuenta la ausencia del grupo dicianovinilo en el compuesto **54**, la banda correspondiente a longitudes de onda mayores (430-600 nm) de menor intensidad, se puede asignar a la transferencia de carga interna que tiene lugar desde el grupo difenilamina hasta el grupo aceptor adicional (A), dicianovinilo (DCV).[235]

El espectro UV/Visible de **64** presenta únicamente dos bandas de absorción frente a las tres que muestra el compuesto **63** (Figura 19b). Este hecho, puede asociarse con la naturaleza dadora débil del grupo 4-metoxifenilo, que, a diferencia de la difenilamina, no llega a facilitar la transferencia de carga interna de un extremo al otro de la molécula. La banda intensa correspondiente a la región 360-425 nm, puede atribuirse a la transferencia de carga interna entre el grupo 4-metoxifenilo y el anillo de pirimidina, viéndose favorecida por el fuerte carácter aceptor de la pirimidina, mientras que la banda correspondiente a la región de alta energía (270-320 nm) se puede asignar a la transición electrónica π–π*. Por otro lado, el aumento del *band gap* óptico en **64** (2.75 eV, Tabla 16) evidencia el carácter dador débil del grupo 4-metoxifenilo, que desestabiliza el orbital HOMO, incrementando la distancia HOMO–LUMO.

El valor de la $\lambda_{máx}$ de las bandas de absorción UV/Visible de **61**–**64** y **54**, así como los valores de los coeficientes de extinción molar (ε) y el band gap óptico (E_g^{opt}), determinado a partir de la λ a la que comienza a absorber cada compuesto,[181c] se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. *Datos de absorción UV/Visible de los compuestos **61**-**64** y **54**.*

Comp.	$\lambda_{máx.}$(nm)($\varepsilon_{máx}$/M cm)	$\lambda_{máx.}$(nm)($\varepsilon_{máx}$/M cm)	$\lambda_{máx.}$(nm)($\varepsilon_{máx}$/M cm)	E_g^{opt} (eV)
54	298 (7615)	381 (21198)	–	2.93
61	298 (9346)	386 (28250)	460 (8485)	2.28
62	302 (8430)	386 (23758)	450 (5941)	2.36
63	289 (17693)	390 (40613)	450 (9917)	2.34
64	284 (19997)	393 (32711)	–	2.75

235 Tang, X.; Liu, W.; Wu, J.; Lee, C.-S.; You, J.; Wang, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7273.

Como se ha comentado con anterioridad, la presencia de un grupo aceptor a lo largo del espaciador π favorece la transferencia electrónica desde el grupo dador hasta el grupo aceptor externo, por lo que, cualquier variación en la fortaleza del carácter aceptor del anillo de pirimidina, afectará a la intensidad y desplazamiento de las bandas TCI. Atendiendo a los datos espectroscópicos obtenidos (Tabla 16) y tomando como referencia el compuesto **62**, se observa que el compuesto **61** presenta un desplazamiento batocrómico de 10 nm de la banda de TCI correspondiente a la región 430-600 nm. Este comportamiento parece indicar que el átomo de cloro desestabiliza ligeramente el orbital LUMO y disminuye el *band gap* HOMO-LUMO, lo que se traduce en un desplazamiento batocrómico de la banda TCI.

Por otra parte, atendiendo al coeficiente de extinción molar (ε) obtenido para cada banda de TCI (Tabla 16), el compuesto **63** con un grupo piridina en la posición C2 presenta en ambas bandas los valores más altos (ε_{TCI}(360-425) = 40613 y ε_{TCI}(430-600) = 9917 $M^{-1}cm^{-1}$), siendo indicativo de una mayor capacidad de absorción en el UV/Visible, requisito muy demandado en dispositivos optoelectrónicos como OLEDs o en óptica no lineal (NLO).[191] En cuanto al *band gap* óptico (E_g^{opt}), se observa una ligera variación, donde el compuesto **61** presenta el valor más pequeño (2.28 eV), confirmando que el átomo de cloro favorece más la aproximación HOMO–LUMO que el anillo de piridina.

Se puede concluir que dentro de los compuestos no simétricos **61**–**63**, el átomo de cloro es el único sustituyente que modula en cierta medida la transferencia de carga interna, ya que reduce ligeramente el E_g^{opt} y provoca un desplazamiento de 10 nm de la banda TCI correspondiente a la región 430-600 nm.

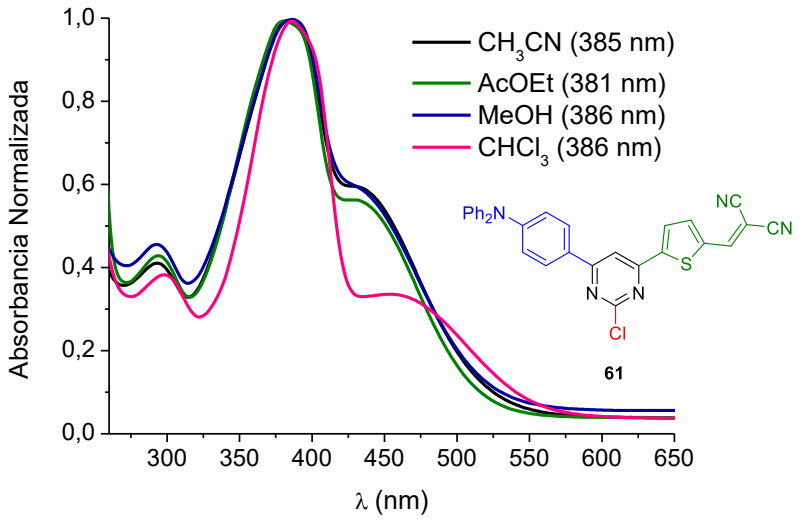
Una característica importante relativa a la banda TCI es el desplazamiento hacia mayor o menor longitud de onda al cambiar la polaridad del disolvente, fenómeno conocido como **efecto solvatocrómico**. Este tipo de respuesta se debe a que la transición electrónica asociada con la transferencia de carga interna entre el dador y el aceptor, produce un estado excitado con un momento dipolar apreciablemente diferente al momento dipolar del estado fundamental; por lo que la interacción de los dipolos de la molécula dador-aceptor con el disolvente en los distintos estados electrónicos provoca el desplazamiento de la banda TCI, así como la variación en la forma e intensidad de la misma.[236] Un desplazamiento batocrómico (o hacia el rojo) de dicha banda al aumentar la polaridad del medio, es indicativo de que el momento dipolar en el estado excitado es más polar que en el estado fundamental; mientras que

236 (a) Reichart, C.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319. (b) Reichart, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effect in Organic Chemistry*. Wiley-VCH. 2003. (c) Würthner, F.; Archetti, G.; Schmidt, R.; Kuball, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4529. (d) Steward, D. J.; Dalton, M. J.; Swiger, R. N.; Fore, J. L.; Walker, M. A.; Cooper, T. M.; Haley, J. E.; Tan, L.-S. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 5228.

un solvatocromismo negativo (desplazamiento hipsocrómico) indica que al aumentar la polaridad del medio, el momento dipolar del estado fundamental se encuentra más estabilizado por solvatación que el correspondiente al nivel excitado.[236a,b] De este modo, para comprender mejor el comportamiento de la transferencia de carga interna, se llevó a cabo el estudio del efecto solvatocrómico para los compuestos **61** y **63**, empleando como disolventes acetato de etilo (AcOEt), cloroformo ($CHCl_3$), acetonitrilo (CH_3CN) y metanol (MeOH), donde el orden de polaridad es $CHCl_3 \approx$ AcOEt < CH_3CN < MeOH. También se usaron disolventes no polares como tolueno, ciclohexano y hexano, sin embargo, **61** y **63** resultaron ser totalmente insolubles en dichos disolventes.

El estudio del efecto solvatocrómico para el compuesto **61** (Figura 20), muestra un cambio significativo en la forma de la segunda banda de TCI (430-600 nm) en presencia de distintos disolventes, mientras que apenas se observa desplazamiento de la primera banda de TCI (360-425 nm) al aumenta la polaridad del disolvente. La modificación en la forma de la banda de TCI 430-600 nm implica que el momento dipolar es mayor en el estado excitado (S_1), indicando que la interacción entre el grupo dador y el aceptor es mayor en este estado que en el estado fundamental.[236]

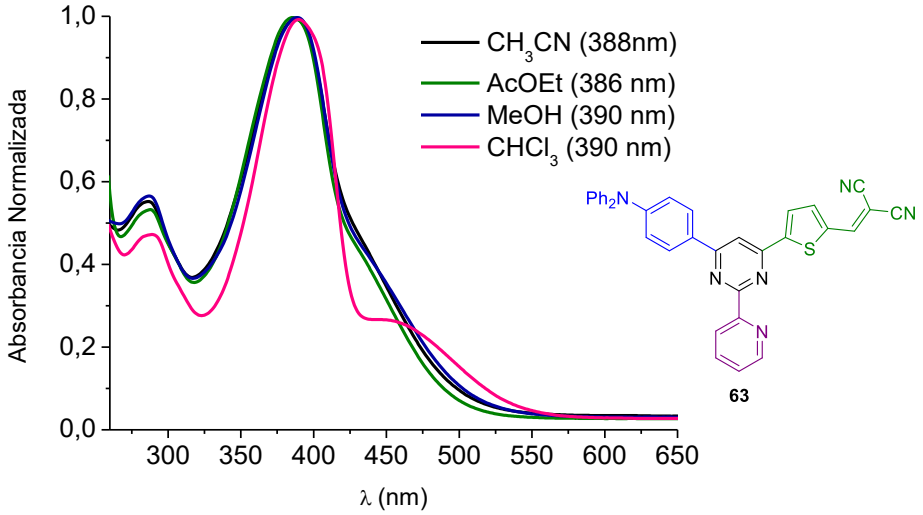
***Figura 20**. Espectro de absorción UV/Visible de **61** en presencia de distintos disolventes.*



El compuesto **63** con el anillo de piridina en la posición C2, presenta un comportamiento muy similar a **61**, tal y como se aprecia en la Figura 21. En presencia de disolventes como AcOEt, CH_3CN y MeOH la segunda banda TCI varía en forma, perdiendo definición, excepto cuando se emplea cloroformo como disolvente. Este fenómeno se puede deber a que disolventes clorados permiten una mayor estabilización de los

electrones polarizables en el estado excitado, favoreciendo bandas de absorción más definidas.[237]

***Figura 21**. Espectro de absorción UV/Visible de **63** en presencia de distintos disolventes.*



❖ **Espectros de emisión de fluorescencia.**

Como se comentó en el inicio de este apartado, el proceso de absorción de radiación lleva a la molécula a uno de los niveles vibracionales excitados de un estado electrónico superior y de ahí, generalmente la molécula pasa al estado singlete excitado más bajo, S_1. Una vez el electrón se encuentra en el estado excitado, puede volver al estado electrónico fundamental (S_0) a través de varios procesos de desactivación. Dentro de los mecanismos de desactivación, la pérdida del exceso de energía mediante emisión de fotones, es una de las más importantes y puede ocurrir mediante fluorescencia, si el estado excitado y el estado fundamental tienen la misma multiplicidad de espín, o fosforescencia, si ambos estados presentan diferente multiplicidad. Es importante destacar que procesos de desactivación no radiativa, como la conversión interna y el cruce entre sistemas, compiten directamente con el proceso de fluorescencia cuando los niveles vibracionales del estado fundamental se solapan con los del estado excitado. El espectro de emisión de fluorescencia de una molécula se determina a partir de la variación de la intensidad de fluorescencia con la longitud de onda de emisión a una longitud de excitación fija, siendo independiente de la longitud

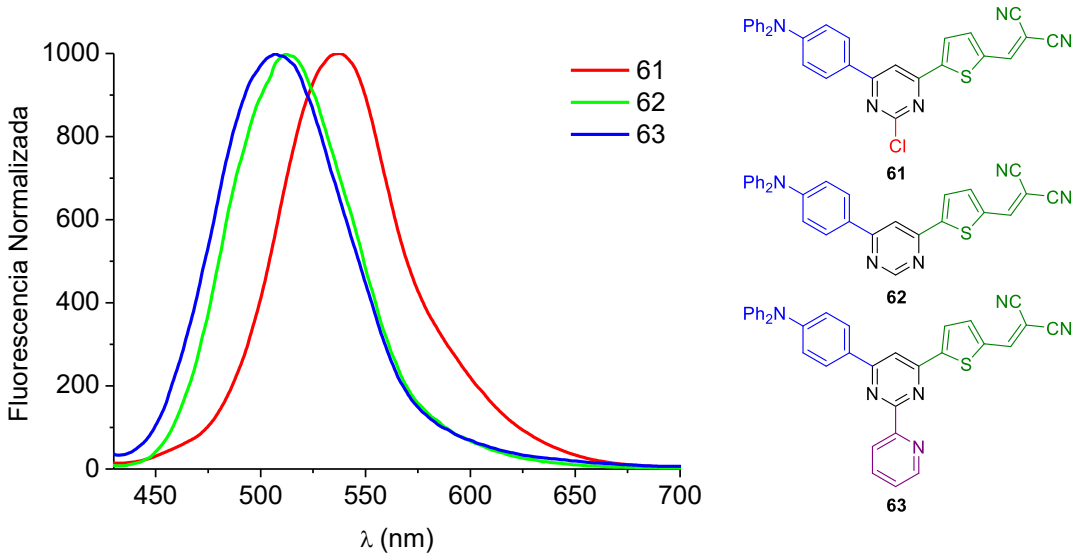
237 (a) Van der Berg, O.; Jager, W. F.; Picken, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2666. (b) Thomas, K. R. T.; Venkateswararao, A.; Lee, C.-P.; Ho, K.-C. *Dyes Pigm.* **2015**, *123*, 154.

de onda de excitación. Para sistemas dador-aceptor, el espectro de emisión permite comprobar la eficiencia de la transferencia de carga interna en el estado excitado.

Para el estudio de fluorescencia, se registraron los espectros de emisión en $CHCl_3$ (10^{-6} M) de los compuestos no simétricos **61**–**63**, que se pueden ver representados en la Figura 23, mientras que el compuesto **64** no presentó fluorescencia. Por una parte, se podría deducir que la interacción entre el grupo dador 4-metoxifenilo y el grupo aceptor central pirimidina en el estado excitado no es suficientemente efectiva para que tenga lugar la transferencia de carga interna, siendo el principal responsable el carácter dador débil del 4-metoxifenilo. Por otro lado, teniendo en cuenta que **64** presenta un espectro de absorción UV/Visible con una banda de carácter TCI en el rango 360-425 nm, podría suceder que la molécula en estado excitado regresa al estado fundamental mediante mecanismos no radiativos, y debido a esto no emite fluorescencia.

Los espectros de emisión de **61**–**63** (Figura 22) muestran una única banda de emisión de fluorescencia en la región 430-700 nm, que se puede asignar como banda de transferencia de carga interna. Dicha banda, al igual que las bandas de absorción, se ve claramente influenciada por la naturaleza electrónica del sustituyente en la posición C2 del anillo de pirimidina (Figura 22). El desplazamiento más significativo de la banda TCI tiene lugar con el compuesto **61**, donde la presencia del átomo de cloro provoca un desplazamiento batocrómico de 35 nm. Este resultado sugiere que el átomo de cloro (compuesto **61**) incrementa el carácter aceptor del anillo de pirimidina, al desestabilizar el orbital LUMO y favorecer la aproximación HOMO–LUMO, mientras que compuesto **63**, con un anillo de piridina, apenas modifica el carácter aceptor.

***Figura 22**. Espectro de fluorescencia de los compuestos **61**, **62** y **63** en disolución de $CHCl_3$.*



Examinando con detalle los espectros de absorción y de emisión obtenidos para los compuestos **61** y **63** (Figuras 19a y 22), se observa que el desplazamiento espectral es mayor en el espectro de emisión que en el espectro de absorción para el mismo disolvente. Este comportamiento indica que el momento dipolar del estado excitado (S_1) es más polar que el estado fundamental (S_0), existiendo una marcada diferencia de distribución de carga entre ambos estados. En este sentido, se ha comprobado que la presencia del átomo de cloro en la posición C2 del anillo, incrementa la polaridad de estado excitado al fortalecer el carácter aceptor de la pirimidina.

La eficacia del proceso de fluorescencia se midió a través del **rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_F)**, que establece la relación entre el número de moléculas que emiten fluorescencia con respecto al número total de moléculas excitadas. Como se puede ver en la Tabla 17, los rendimientos cuánticos obtenidos presentan valores inferiores a 0.1, teniendo en cuenta que el máximo de rendimiento cuántico de fluorescencia es 1 (100%), donde cada fotón absorbido resulta en un fotón emitido, los compuestos **61**–**63** con estructura no simétrica D-π-A-π-A no se consideran fluorescentes. Este resultado podría sugerir una elevada pérdida de energía mediante desactivación no-radiativa en el estado excitado.[197]

También se llevó a cabo el registro del **tiempo de vida media (τ)**, que se define como el tiempo promedio que una molécula pasa en el estado excitado (S_1) antes de regresar al estado fundamental (S_0). Los tiempos de vida media de los estados excitados que se desactivan mediante fluorescencia son del orden de nanosegundos (ns). Para los compuestos no simétricos **61**–**63**, se obtuvieron tiempos de vida media relativamente altos, entre los 4.96 y 6.19 ns (Tabla 17), donde la presencia del átomo de cloro en la posición C2 (**61**) incrementa el tiempo de vida media en el estado excitado (6.19 ns), mientras que el grupo piridina (**63**) lo disminuye (4.96 ns) si se comparan ambos con el compuesto de referencia **62**.

Otro parámetro importante del proceso de fluorescencia es el **desplazamiento de Stokes (DS)**, que se define como la diferencia entre el máximo de la banda del espectro de absorción a más baja energía, y el máximo de la banda de emisión a mayor energía. La causa habitual del desplazamiento de Stokes es la rápida relajación vibracional en el estado excitado y explica que el máximo de fluorescencia esté siempre localizado en longitudes de onda mayores que el máximo de absorción para un mismo compuesto. En este sentido, el compuesto **61** presenta el mayor desplazamiento de Stokes (159 nm, Tabla 17), demostrando la notable influencia del grupo cloro en el carácter aceptor de la pirimidina.

Tabla 17. *Propiedades ópticas de los compuestos no simétricos **61**–**63**.*

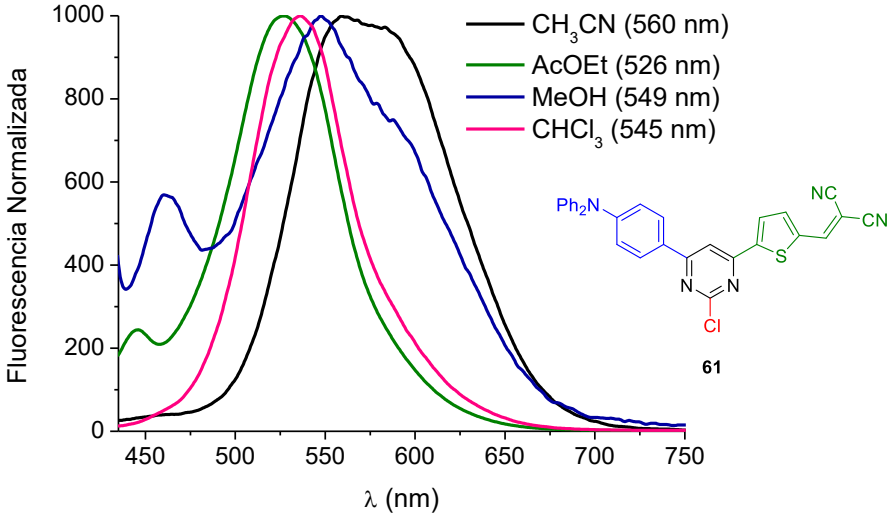
Compuesto	$\lambda_{máx}^{Abs}$(nm) ($\varepsilon_{máx}$/M cm)[a]	$\lambda_{máx}^{FL}$ (nm)[a]	E_g^{opt} (eV)[b]	DS (nm)[c]	Φ_F[d]	τ (ns)
61	460 (8485), 386 (28250), 298 (9346)	545	2.28	159	6.0E-03	6.19
62	450 (5941), 386 (23758), 302 (8430)	510	2.36	124	0.02	5.49
63	450 (9917), 390 (40613), 289 (17693)	507	2.34	117	1.0E-03	4.96

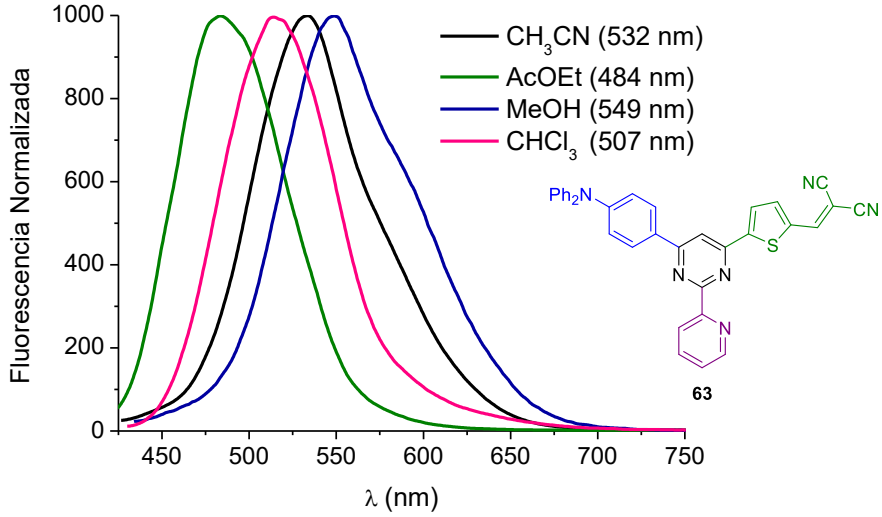
[a] Los máximos de absorción y de fluorescencia se han medido en $CHCl_3$. [b] E_g^{opt} es *band gap* óptico. [c] Desplazamiento de Stokes. [d] Calculado empleando como patrón de referencia la cumarina (en EtOH).

Los resultados de absorción y emisión obtenidos para los compuestos no simétricos **61**–**63** (resumidos en la Tabla 17) muestran que este tipo de sistemas dador-aceptor con estructura D-π-A-π-A podrían ser candidatos atractivos para dispositivos optoelectrónicos como OPVs o DSSCs, ya que absorben en un amplio rango del UV/Visible (280-600 nm), presentan coeficientes de absortividad molar altos y tiempos de vida media aceptables, requisitos muy demandados en este tipo de dispositivos.[186,187]

Para profundizar un poco más en la naturaleza de la transferencia de carga interna (TCI) en el estado excitado, se llevó a cabo el estudio del efecto solvatocrómico para **61** y **63**. Se emplearon los mismos disolventes que en el espectro de absorbancia, donde el orden de polaridad es $CHCl_3$ ≈ AcOEt < CH_3CN < MeOH. En la Figura 23, se muestran los espectros de emisión obtenidos para **61** y **63** en presencia de los distintos disolventes. Como cabría esperar, a medida que aumenta la polaridad del disolvente, la banda de emisión TCI se desplaza hacia el rojo (desplazamiento batocrómico), indicando que el momento dipolar del estado excitado es más polar que en el estado fundamental. Por otro lado, se observa que el desplazamiento de la banda de emisión en **63** es mayor en presencia de acetonitrilo, que, aunque sea algo menos polar que el metanol, estabiliza mejor el momento dipolar del estado excitado.

Figura 23. *Espectro de emisión de* ***61*** *y* ***63*** *en presencia de distintos disolventes.*





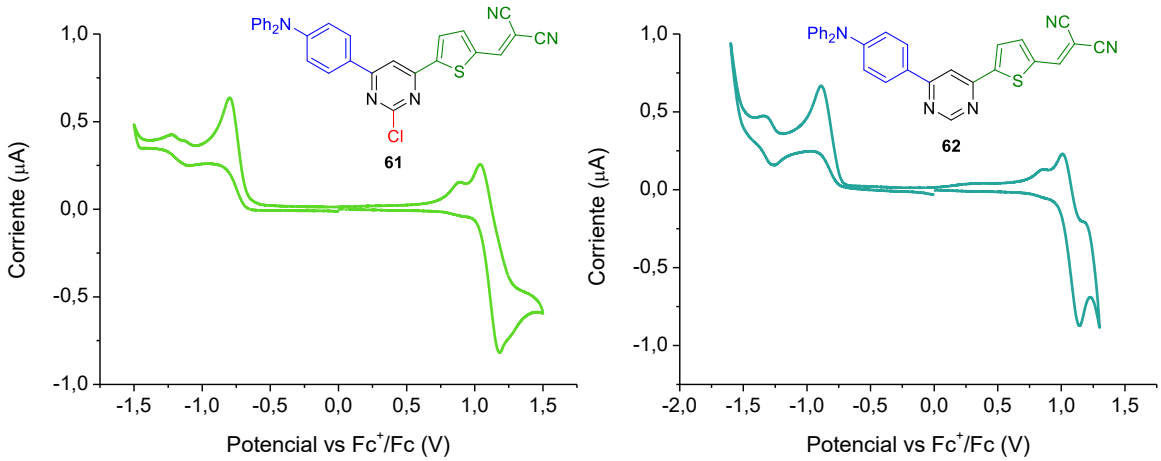
Por otra parte, el desplazamiento espectral es mayor en el espectro de emisión que en el espectro de absorción para los compuestos **61** y **63** en presencia de los mismos disolventes. Este comportamiento indica que la distribución de la energía en el estado fundamental no se ve afectada en gran medida por la polaridad de los disolventes, confirmando la naturaleza menos polar de **61** y **63** en el estado fundamental (S_0).

B. Medida de las propiedades electrónicas.

La determinación de los mecanismos subyacentes a un proceso de oxidación o de reducción puede realizarse mediante una gran variedad de métodos electroquímicos. El método elegido para la caracterización de los procesos redox de los compuestos sintetizados es la voltametría cíclica (CV),[238] la cual permite el análisis preciso de procesos redox, proporcionando información muy útil acerca del número y potencial de los pares redox, estabilidad de las especies cargadas, así como la estimación de los orbitales HOMO y LUMO y el *band gap* electroquímico.[239] Los fundamentos de la técnica de voltametría cíclica así como las ecuaciones empleadas para los valores de los potenciales se describen en el apartado 5.5.9.3 (página 230). Las voltametrías cíclicas fueron realizadas en los laboratorios de los Profesores Enrique Guitián y Dolores Pérez Meirás (Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares de la Universidad de Santiago de Compostela, CiQUS).

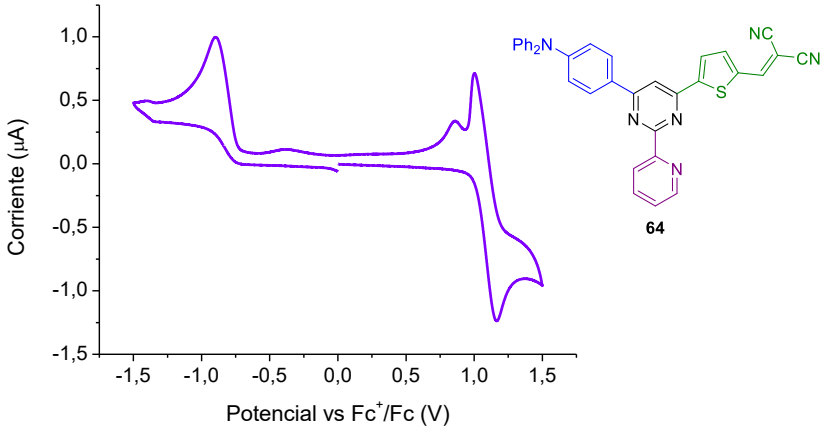
En la Figura 24 se muestran los voltamogramas cíclicos de los sistemas dador-acpetor no simétricos **61**, **62** y **63** en diclorometano (CH_2Cl_2, 10^{-3} M), empleando como electrolito de fondo una disolución 0.1 M de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio ($TBAPF_6$) y aplicando un barrido de potencial de ±2.0 V. Los valores de los potenciales (Tabla 18) fueron referenciados frente al sistema ferricinio/ferroceno (Fc^+/Fc) y se empleó platino como electrodo de trabajo y contraelectrodo.

Figura 24. *Voltamogramas cíclicos de **61**–**63** en disolución de CH_2Cl_2 empleando como electrolito de fondo 0.1 M $TBAPF_6$ y registrados a una velocidad de barrido de 100 mV s^{-1}.*



238 (a) Evans, D. H.; O´Connel, K. M.; Petersen, R. A.; Kelly, M. J. *J. Chem. Ed.* **1983**, *60*, 290. (b) Greef, R.; Peat, R.; Pletcher, L. M. P. D.; Robinson, J. *Instrumental Methods Electrochemistry.* Ellis Horwood. England. 1990. (c) Bard, A. J.; Faulker, L. R. *Electrochemical methods: Fundamentals and Applications.* John Wiley and Sons. New York. 2001.

239 Cardona, C. M.; Li, W.; Kaifer, A. E.; Stockdale, D.; Bazan, G. C. *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 2367.



Los voltamogramas cíclicos obtenidos para **61**, **62** y **63** (Figura 24) presentan dos ventanas de oxidación irreversible y cuasi-reversible, y una ventana de reducción irreversible. La primera oxidación irreversible se corresponde con la pérdida de un electrón, pudiéndose asignar al grupo fenilo,[198a] mientras que la segunda oxidación cuasi-reversible se puede atribuir a la pérdida de un electrón por parte del grupo difenilamino.[240] Por otro lado, la ventana de reducción irreversible se corresponde con la ganancia de un electrón por parte del grupo aceptor adicional dicianovinilo (DCV), formándose un anión radical. [212c,241] En la Tabla 18 se resumen los datos electroquímicos obtenidos a partir de las voltametrías cíclicas. El compuesto **64**, con un grupo dador 4-metoxifenilo, no presentó proceso redox alguno, no siendo posible registrar el voltamograma cíclico correspondiente en las condiciones estándar empleadas (CH_2Cl_2, electrolito de fondo disolución 0.1 M $TBAPF_6$ y barrido de potencial hasta ±3.0 V). Este hecho demuestra que los orbitales frontera HOMO y LUMO de **64** probablemente no sean lo suficientemente accesibles para estimarse mediante el método de voltametría cíclica. Por otro lado, esta ausencia de voltamograma cíclico también explicaría porque no se observa un proceso de emisión de fluorescencia.

240 Jeux, V.; Segut, O.; Demeter, D.; Alévêque, O.; Leriche, P.; Roncali, J. *ChemPlusChem* **2015**, *80*, 697.
241 Lin, L.-Y.; Lu, C.-W.; Huang, W.-C.; Chen, Y.-H.; Lin, H.-W.; Wong, K.-T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4962.

Tabla 18. *Datos obtenidos a partir del voltamograma cíclico para* ***61****,* ***62*** *y* ***63****.*

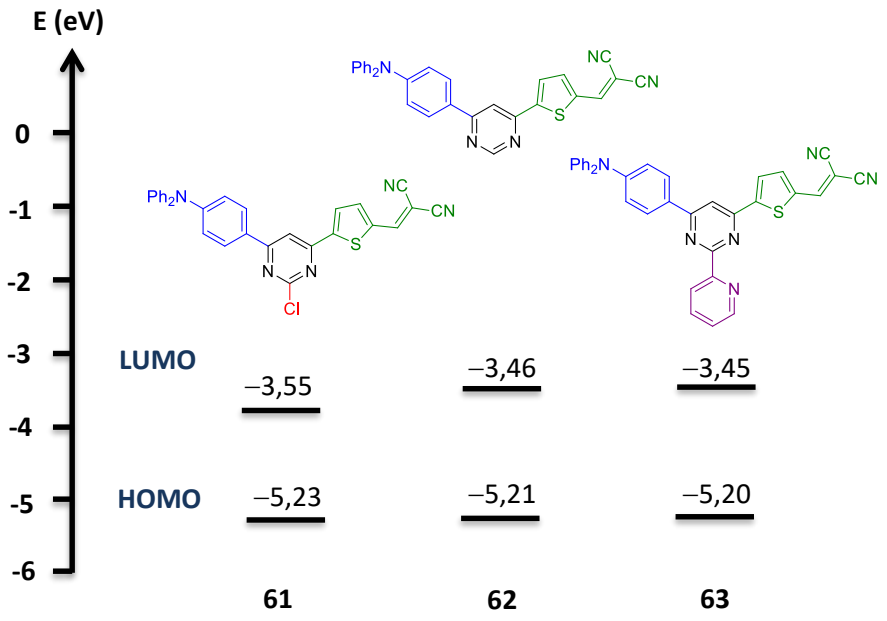
Compuesto	E_{pa}^{ox} (V)[a]	E_{pa}^{red} (V)[a]	E_{ox} (V)[b]	E_{red} (V)[c]	HOMO (eV)[d]	LUMO (eV)[e]	E_g^{elec} (eV)[f]	E_g^{opt} (eV)[g]
62	0,878	–0,800	0,428	–1,250	–5.23	–3.55	1.68	2.28
63	0,854	–0,899	0,410	–1,340	–5.21	–3.46	1.75	2.36
64	0,860	–0,886	0,404	–1,349	–5.20	–3.45	1.75	2.34

[a] E_{pa}^{ox} = potencial de pico anódico para la primera oxidación irreversible y E_{pa}^{red} = potencial de pico anódico para la reducción irreversible. [b] Oxidación irreversible, el potencial de oxidación es el potencial de pico ánodico (E_{pa}) referenciado con ferroceno. [c] Reducción irreversible, el potencial de reducción es el potencial de pico anódico (E_{pa}) referenciado con ferroceno. [d] El orbital HOMO se ha determinado a partir del primer potencial de oxidación (calibrado con ferroceno). [e] El orbital LUMO se ha determinado a partir del potencial de reducción. [f] E_g^{elec} es *band gap* electrónico. [g] E_g^{opt} es *band gap* óptico, determinado a partir de la λ a la que comienza a absorber el compuesto.

Los datos obtenidos para los procesos redox de los compuestos **61**–**63** (resumidos en la Tabla 18) muestran la influencia que ejercen los diferentes sustituyentes presentes en la posición C2 del anillo de pirimidina sobre las propiedades electrónicas. En el caso del compuesto **61**, los valores de E_{pa}^{ox} y E_{pa}^{red} varían respecto a **62**, observándose una ligera disminución del orbital LUMO (–3.55 eV) y, por tanto, una disminución de E_g^{elec} (2.28 eV). Por el contrario, el compuesto **63**, con un grupo piridina en C2, apenas desplaza los valores de los picos anódicos de oxidación y reducción, sin observarse modificación apreciable en los valores de los orbitales HOMO y LUMO. De estos resultados se puede deducir que el átomo de cloro, al desestabilizar el orbital LUMO, incrementa el carácter aceptor de la pirimidina y mejora la transferencia de carga interna entre el dador y el aceptor adicional. Por otro lado, el *band gap* óptico (Tabla 18), determinado a partir de la longitud de onda a la que comienza absorber el compuesto, se correlaciona razonablemente bien (R^2 = 0.9423, véase Anexo II, página 318) con el *band gap* electroquímico, sugiriendo que los orbitales involucrados en ambos *band gaps* son los mismos.[242] En el diagrama de niveles de energía (Figura 25), se muestran los valores de los orbitales HOMO y LUMO obtenidos experimentalmente para **61**–**63**.

242 Kivala, M.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J.-P.; Enko, B.; Seiler, P.; Müller, I. B.; Langer, N.; Jarowski, P. D.; Gescheidt, G.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4111.

Figura 25. *Diagrama de niveles energéticos de los orbitales moleculares frontera de los compuestos no simétricos D-π-A-π-A.*



Estos datos avalan el pronunciado desplazamiento batocrómico del máximo de absorción y emisión observados para **61**, pudiendo relacionar dicho desplazamiento con la aproximación entre los orbitales HOMO y LUMO. En la Tabla 19, se muestran todos los datos de las propiedades ópticas y electrónicas obtenidos experimentalmente para la familia no simétrica D-π-A-π-A **61**–**63**.

Tabla 19. *Datos ópticos y electrónicos obtenidos para los compuestos no simétricos **61**–**63**.*

Comp.	$\lambda_{máx}^{Abs}$(nm) ($\varepsilon_{máx}$/M cm)[a]	$\lambda_{máx}^{Fl}$ (nm)[a]	DS (nm)[b]	Φ_F[c]	τ (ns)	HOMO (eV)[d]	LUMO (eV)[e]	E_g^{elec} (eV)[f]
61	460 (8485), 386 (28250), 298 (9346)	545	159	6.0E-03	6.19	–5.23	–3.55	1.68
62	450 (5941), 386 (23758), 302 (8430)	510	124	0.02	5.49	–5.21	–3.46	1.75
63	450 (9917), 390 (40613), 289 (17693)	507	117	1.0E-03	4.96	–5.20	–3.45	1.75

[a] Los máximos de absorción y de fluorescencia se han medido en $CHCl_3$. [b] Desplazamiento de Stokes (DS). [c] Calculado empleando como patrón de referencia cumarina (en EtOH). [d] El orbital HOMO se ha determinado a partir del primer potencial de oxidación (calibrado con ferroceno). [e] El orbital LUMO se ha determinado a partir del potencial de reducción. [f] E_g^{elec} es *band gap* electrónico.

De manera general, a partir de los datos ópticos y electrónicos (resumidos en la Tabla 19) se puede concluir que, independientemente de la naturaleza del sustituyente en C2, los compuestos **61**–**63** presentan una amplia absorción dentro del espectro UV/Visible, orbitales HOMO y LUMO accesibles y bajos *band gaps* electrónicos, requisitos que convierten a estos compuestos con estructura D-π-A-π-A en potenciales

candidatos para su aplicación en el campo de óptica no lineal (NLO), OFETs, OPVs o DSSCs. Concretamente, **61** es el compuesto con estructura D-π-A-π-A que mejores propiedades ópticas y electrónicas presenta en comparación con sus análogos **62** y **63**. En cuanto a las propiedades ópticas, el desplazamiento batocrómico observado (tanto de la banda de absorción como de emisión), el desplazamiento de Stokes (159 nm) y el tiempo de vida media (6.19 ns) que muestra **61**, sugieren que el átomo de cloro en la posición C2, incrementa el carácter aceptor del anillo de pirimidina en el sistema no simétrico D-π-A-π-A, favoreciendo la transferencia de carga interna entre el grupo dador (D) y el grupo aceptor adicional (A). Estos resultados se ven refrendados por los obtenidos en la voltametría cíclica para **61**, donde se observa una disminución del orbital LUMO y del *band gap* electroquímico, consecuencia del aumento en el carácter aceptor de la pirimidina y propiciado por la presencia del Cl en la posición C2.

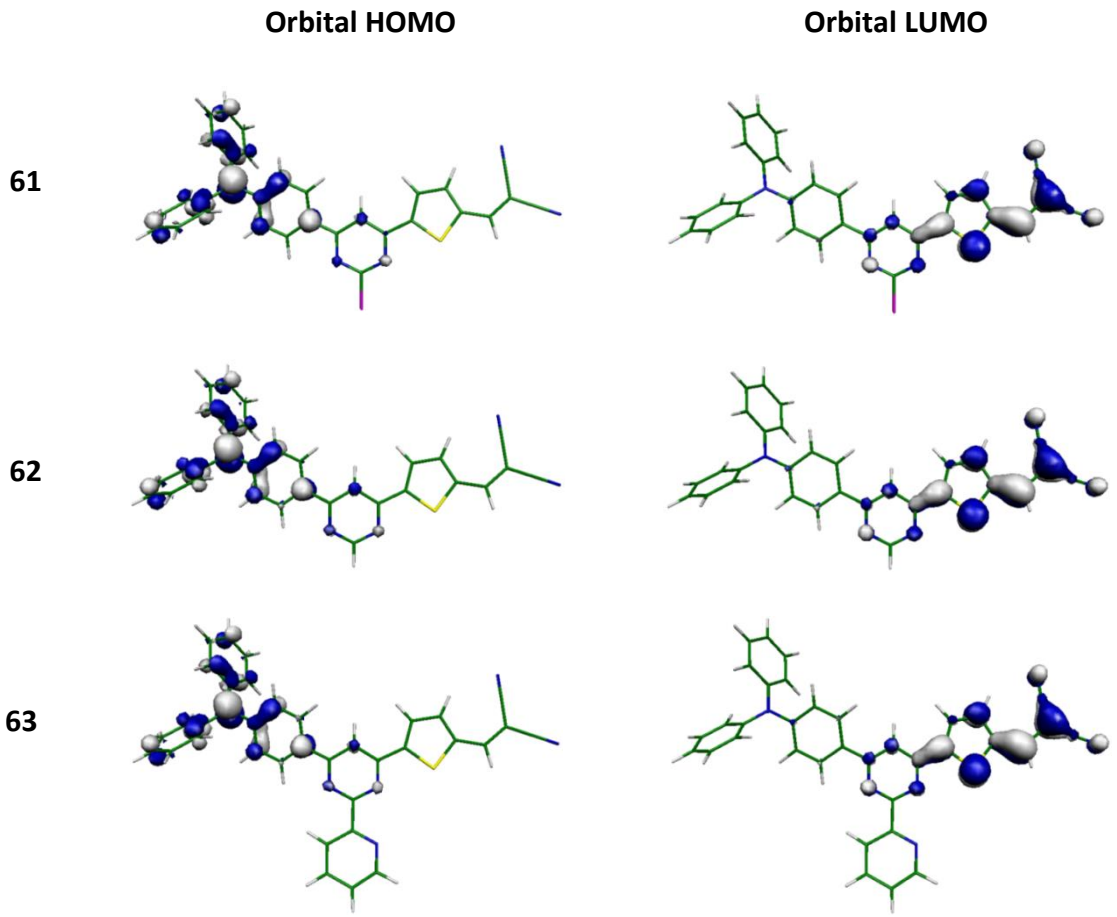
C. Cálculos químico-cuánticos. Métodos DFT (Teoría del Funcional de la Densidad).

El empleo de cálculos químico-cuánticos permite establecer relaciones entre la estructura química y las propiedades electrónicas de sistemas moleculares. Para este trabajo se seleccionaron los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para completar el estudio de las propiedades ópticas y electrónicas de los compuestos no simétricos D-π-A-π-A sintetizados. La base fundamental de la teoría DFT consiste en considerar la densidad electrónica, en lugar de la función de onda, para el cálculo de la energía del estado fundamental.[243] De este modo, se llevaron a cabo cálculos DFT a nivel B3LYP/6-31G** de los compuestos no simétricos **61**–**63**. Los cálculos DFT han sido realizados en colaboración con el grupo del Profesor Juan T. López Navarrete en el Departamento de Química Física de la Universidad de Málaga.

En la Figura 26 se representan los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO involucrados en la transición electrónica $S_0 \rightarrow S_1$ con carácter de transferencia de carga interna (TCI) para los compuestos **61**–**63**.

243 Koch, M.; Holthausen, M. *A Chemist´s Guide to Density Functional Theory.* Wiley-VCH. 2001.

Figura 26. *Topología de los orbitales moleculares frontera de* ***62****,* ***63*** *y* ***64****.*



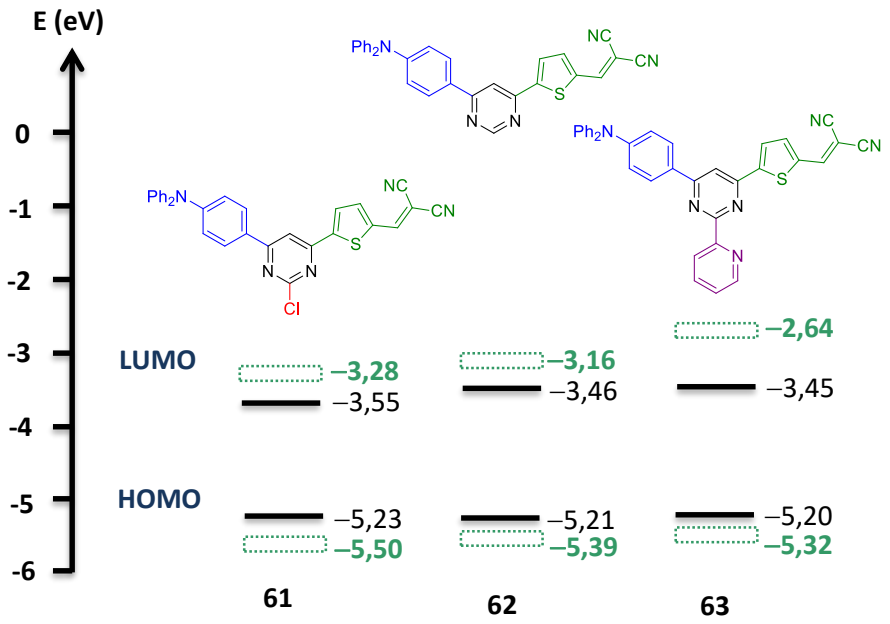
Como se puede observar en la Figura 26, la distribución de la densidad electrónica a lo largo del esqueleto conjugado es muy similar para **61**, **62** y **63**. El orbital frontera HOMO, presenta naturaleza π-electrónica y está deslocalizado a lo largo del grupo dador difenilamina, sobre el espaciador fenilo y ligeramente sobre el anillo de pirimidina. En cambio, la deslocalización del orbital LUMO se extiende fundamentalmente sobre el grupo aceptor adicional dicianovinilo y el espaciador tiofeno, y menor medida sobre el anillo de pirimidina. A partir de la topología observada, se puede concluir que los orbitales HOMO se corresponden con el grupo dador y el espaciador π-conjugado, mientras que los orbitales LUMO se corresponden con el grupo aceptor adicional y el espaciador tiofeno, y la transición HOMO → LUMO puede entenderse como una redistribución de la densidad electrónica desde el grupo dador hacia el grupo aceptor adicional, claramente favorecida por la presencia de la pirimidina como grupo aceptor en el centro de la molécula ya que participa en la deslocalización de ambos orbitales. Este hecho implica que las bandas de absorción y emisión observadas experimentalmente presenten carácter de transferencia de carga interna (TCI).

Para estudiar con más profundidad la relación entre la estructura química y las propiedades electrónicas de **61**, **62** y **63**, en la Tabla 20 y en la Figura 27 se recogen los valores teóricos de los orbitales frontera de dichos compuestos no simétricos junto con los valores obtenidos experimentalmente. El comportamiento de los orbitales HOMO y LUMO de **61** y **62** se asemeja al observado experimentalmente. En general, las transiciones calculadas empleando la metodología DFT/B3LYP/6-31G** siguen una tendencia muy acorde con los resultados obtenidos experimentalmente. En relación a las propiedades ópticas, estas transiciones predicen el desplazamiento batocrómico experimental de la banda de absorción y de emisión observado en función de la fortaleza del aceptor central, confirmando que el átomo de cloro (compuesto **61**) mejora el carácter aceptor del anillo de pirimidina.

Tabla 20. *Valores teóricos y experimentales de los orbitales moleculares frontera para **61**–**63**.*

Compuesto	HOMO (eV)^{teor}	LUMO (eV)^{teor}	E_g (eV)^{teor}	HOMO (eV)^{exp}	LUMO (eV)^{exp}	E_g (eV)^{exp}
61	–5.50	–3.28	2.22	–5.23	–3.55	1.68
62	–5.39	–3.16	2.23	–5.21	–3.46	1.75
63	–5.32	–2.64	2.68	–5.20	–3.45	1.75

Figura 27. *Diagrama de niveles energéticos de los orbitales moleculares HOMO y LUMO experimentales (negro) y teóricos (verde) de los compuestos no simétricos D-π-A-π-A.*



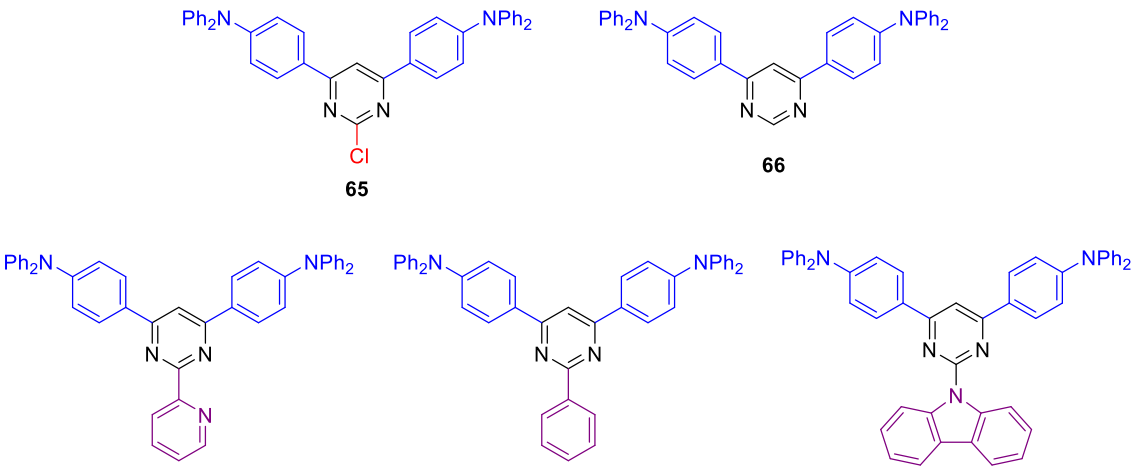
A partir de la topología de los orbitales frontera HOMO y LUMO se puede concluir que la transferencia de carga interna (TCI) en los compuestos simétricos D-π-A-π-A tiene lugar desde el grupo dador difenilamina hasta el grupo aceptor adicional dicianovinilo. Además, el anillo de pirimidina participa activamente como impulsor de la transferencia de carga interna, ya que tanto el orbital HOMO como el LUMO se encuentran ligeramente deslocalizados en dicho anillo. Este hecho, explica por qué la presencia de distintos grupos en la posición C2 desestabiliza no sólo el orbital LUMO (que es lo que cabría esperar ya que el grupo aceptor contribuye con el orbital LUMO), sino que también desestabiliza ligeramente el orbital HOMO. Estos resultados se correlacionan favorablemente con los resultados ópticos y electroquímicos obtenidos experimentalmente.

5.3.2.2. Propiedades ópticas, electrónicas y cálculos DFT de las pirimidinas simétricas D-π-A-π-D.

A. Medida de las propiedades ópticas.

De manera análoga a las pirimidinas no simétricas, se llevó a cabo el estudio de las propiedades ópticas de las pirimidinas simétricas con estructura D-π-A-π-D **65**–**69** (Esquema 100), registrándose los espectros de absorción, los espectros de emisión de fluorescencia, los tiempos de vida de media (τ) y los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_F).

Esquema 100



Estudios previos de las propiedades ópticas de pirimidinas simétricas con estructura D-π-A-π-D, demostraron que la presencia del grupo aceptor en el centro de la molécula, induce la transferencia de carga interna desde los grupos dadores de la periferia hacia el centro de la molécula.[227i] Sin embargo, existen sólo algunos ejemplos acerca de pirimidinas con estructura D-π-A-π-D, donde se estudie la influencia de grupos de distinta naturaleza en la posición C2 del anillo de pirimidina.[227c,o] En vista de los resultados obtenidos con las pirimidinas no simétricas **61**–**63**, se espera que la presencia de dichos grupos afecte directamente al carácter aceptor de la pirimidina, permitiendo manipular las propiedades ópticas y electrónicas del sistema dador-aceptor.

❖ **Espectros de absorción UV/Visible.**

Inicialmente se registraron los espectros de UV-Visible normalizados ($CHCl_3$, 10^{-5} M) de los compuestos simétricos **65**–**69** (Figura 28). En el espectro de absorción UV/Vis se observan dos bandas de absorción características para este tipo de sistemas D-π-A-π-D. La banda de absorción correspondiente a la región de alta energía (270-340 nm) pertenece a la transición electrónica π–π* debida a la conjugación de la molécula,[208a] mientras que la banda que aparece en la región de baja energía (360-475 nm) se puede asignar a la transferencia de carga interna (TCI) que va desde el grupo dador difenilamina hacia el grupo aceptor pirimidina, que se encuentra en el centro de la molécula.[240,208c] En la Tabla 21 se recogen los valores del $\lambda_{máx}$ de la banda de transferencia de carga interna (banda TCI) y de la banda π–π* de cada compuesto simétrico, así como los coeficientes de extinción molar (ε) y el *band gap* óptico ($Eg^{ópt}$).

Figura 28. *Espectro de absorción UV/Visible de los compuestos* **65**–**69** *en disolución de* $CHCl_3$.

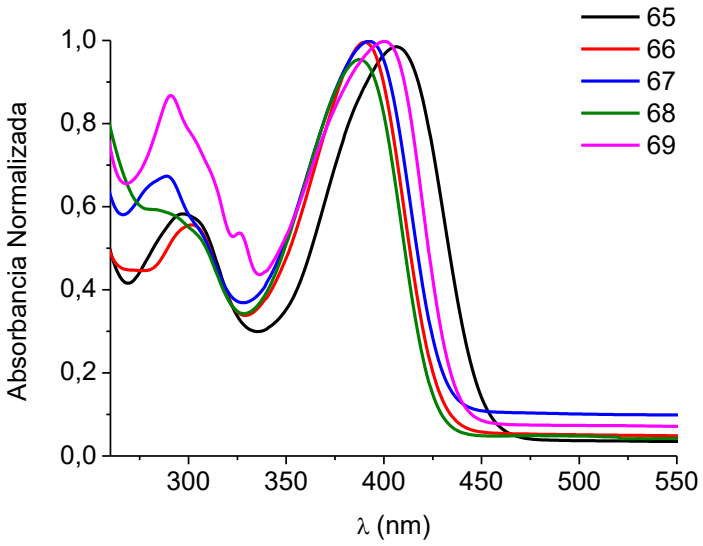


Tabla 21. *Datos de absorción UV/Visible de los compuestos **65**–**69**.*

Comp.	$\lambda_{máx}$ (nm)	$\varepsilon_{máx}$ ($M^{-1}cm^{-1}$)	$\lambda_{máx}$ (nm)	$\varepsilon_{máx}$ ($M^{-1}cm^{-1}$)	E_g^{opt} (eV)[a]
65	296	22246	406	40101	2.72
66	303	13463	391	28562	2.88
67	290	24250	391	47541	2.85
68	280	18217	388	33105	2.92
69	292	19240	400	24315	2.88

[a] E_g^{opt} es *band gap* óptico, determinado a partir de la λ a la que comienza a absorber el compuesto.

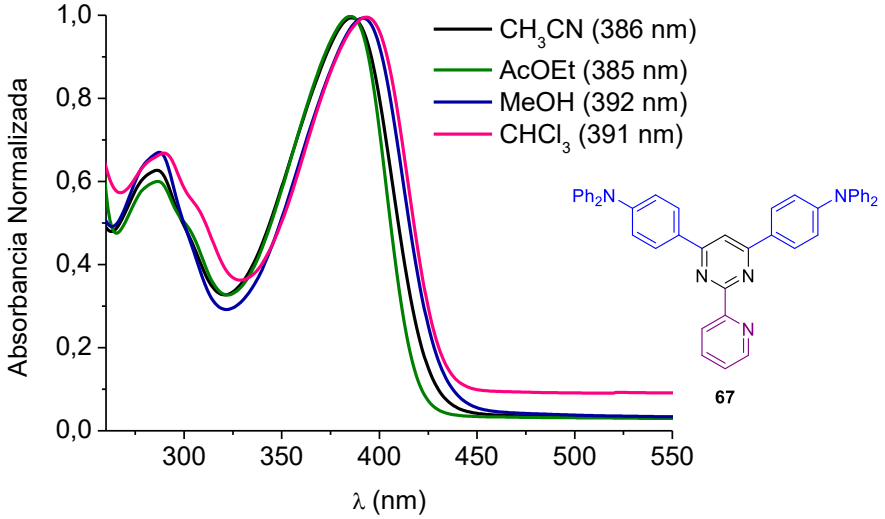
Comparando los datos obtenidos (Tabla 21), se observa que el desplazamiento del máximo de absorción ($\lambda_{máx}$) de la banda TCI de **67**, **68** y **69** es bastante similar en relación al compuesto de referencia **66**, mientras que **65** con un grupo cloro en C2, presenta un desplazamiento batocrómico de 15 nm, lo que sugiere que la presencia del átomo de cloro favorece la interacción entre el grupo dador y el grupo aceptor central, o lo que es lo mismo, mejora la transferencia de carga interna. Además, la disminución del *band gap* óptico de **65** (2.72 eV) frente a **66** (2.88 eV), corrobora que el átomo de cloro en C2 favorece la aproximación de los orbitales HOMO y LUMO.

Como se puede observar en la Tabla 21, el coeficiente de extinción molar (ε) de **68** y **69** se aproximan al valor obtenido para el compuesto de referencia **66**, mientras que **65** (ε = 40.101 M^{-1} cm^{-1}) y **67** (ε = 47.541 M^{-1} cm^{-1}) con un átomo de cloro y un grupo piridina en la posición C2 respectivamente, presentan valores de ε más elevados.

A partir de los espectros de absorción UV/Visible obtenidos y de acuerdo con los valores de $\lambda_{máx}$, ε y E_g^{opt}, se puede concluir que, la presencia de diferentes sustituyentes en la posición C2 de la pirimidina, permiten modular la transferencia de carga interna al modificar el carácter aceptor del anillo de pirimidina, de manera que el aumento del carácter aceptor del anillo de pirimidina sigue el orden **65** > **69** > **67** > **68**.

Para el estudio del **efecto solvatrocrómico**, se seleccionó el compuesto **67** debido al elevado coeficiente de extinción molar que presenta (ε = 47541 M^{-1} cm^{-1}) y se estudió el comportamiento de la banda de TCI en presencia de los mismos disolventes empleados para los compuestos no simétricos AcOEt, $CHCl_3$, CH_3CN y MeOH (Figura 29). Se observa que el máximo de absorción de la banda TCI apenas se desplaza al aumentar la polaridad del disolvente, por lo que el momento dipolar del estado fundamental no se ve alterado al modificar la polaridad del medio.

***Figura 29**. Espectro de absorción UV/Visible normalizado de **67** en presencia de distintos disolventes.*

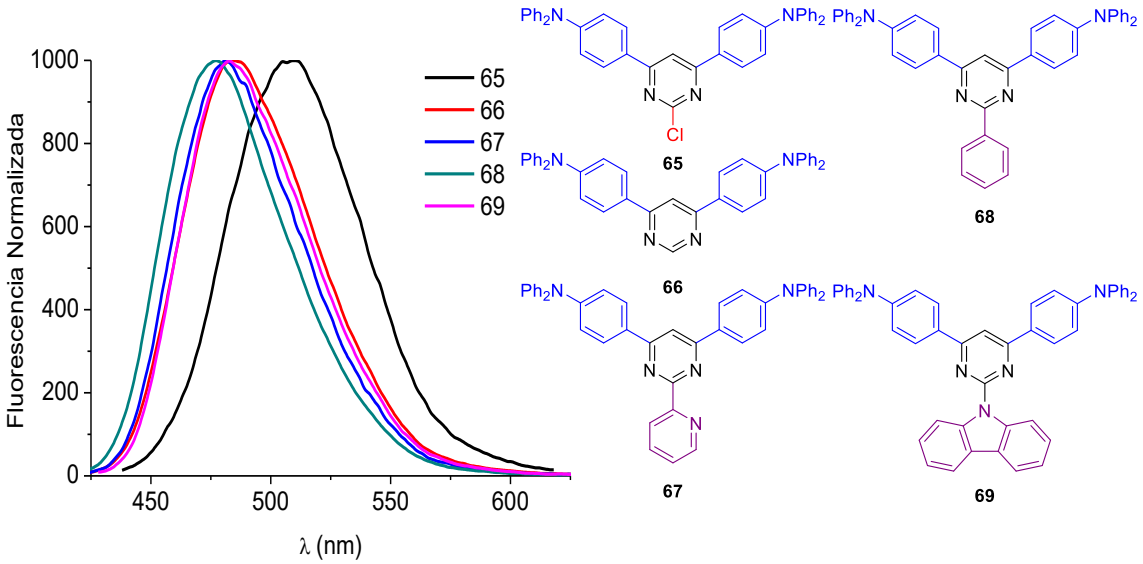


❖ **Espectros de emisión de fluorescencia.**

A continuación, se registraron los espectros de emisión normalizados en $CHCl_3$ (10^{-6} M) de los compuestos **65**–**69** (Figura 30) y se determinó el rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_F) y el tiempo de vida media (τ).

Los espectros de emisión de **65**–**69** (Figura 30) muestran una única banda en la región 420-620 nm, la cual se puede asignar a la transferencia de carga interna desde el grupo dador al grupo aceptor interno. Tomando como referencia el compuesto **66**, se observa como el máximo de dicha banda de emisión se desplaza hacia el rojo para el compuesto **65**, lo que sugiere que la transferencia de carga interna se ve favorecida por la presencia del átomo de cloro. En el caso de los compuestos **67**, **68** y **69** apenas se modifica la distribución electrónica entre el dador y el aceptor en el estado excitado. Estos resultados concuerdan con los obtenidos para los espectros de absorción de **65**–**69**, donde el átomo de cloro es el sustituyente que más contribuye a fortalecer la transferencia de carga interna y el carácter aceptor de la pirimidina, estableciéndose el mismo orden de fortaleza **65** > **69** > **67** > **68**.

***Figura 30**. Espectro de fluorescencia de **65**–**69** en disolución de $CHCl_3$.*



Al igual que ocurre con la familia no simétrica D-π-A-π-A, los espectros de absorción y de emisión obtenidos para **65**–**69** (Figuras 28 y 30), se observa que el desplazamiento espectral es mayor en el espectro de emisión que en el espectro de absorción, lo que sugiere que el momento dipolar del estado excitado es mayor comparado con el estado fundamental.

El **rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_F)**, los **tiempos de vida media (τ)** y el **desplazamiento de Stokes** (Tabla 22), también confirman la influencia de los sustituyentes sobre las propiedades ópticas. Todos los compuestos simétricos exhiben fluorescencia, ya que presentan valores de Φ_F superiores a 0.1, siendo los compuestos **65** (Φ_F = 0.42) y **66** (Φ_F = 0.49) los que presentan mayores valores de Φ_F, mientras que la presencia del grupo piridina, fenilo y carbazol en la posición C2, reduce el valor de Φ_F. Además, el compuesto **65** muestra el mayor desplazamiento de Stokes (104 nm) y el mayor tiempo de vida media (4.17 ns).

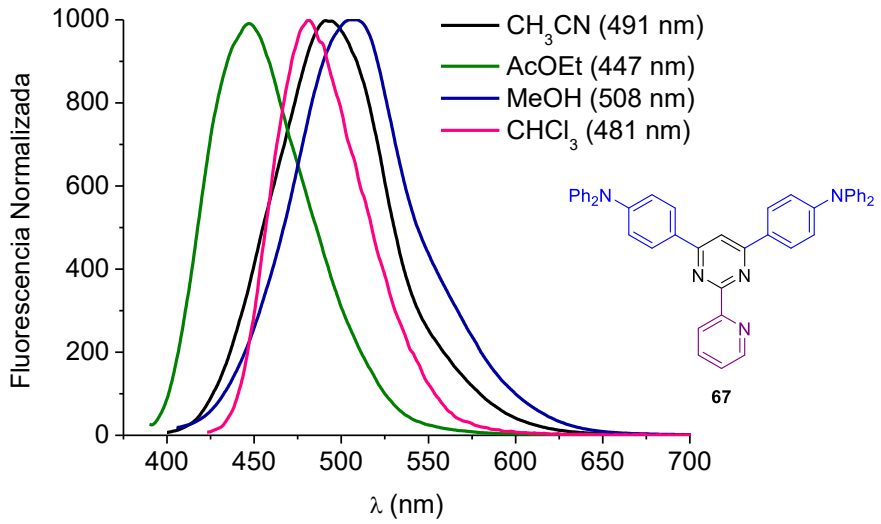
Tabla 22. *Propiedades ópticas de los compuestos simétricos* ***65–69****.*

Comp.	$\lambda_{máx}^{Abs}$/nm ($\varepsilon_{máx.}$/M cm)[a]	$\lambda_{máx}^{FL}$ (nm)[a]	E_g^{opt} (eV)[b]	DS (nm)[c]	Φ_F[d]	τ (ns)
65	406 (40101), 296 (22246)	510	2.72	104	0.42	4.17
66	391 (28562), 303 (13463)	487	2.88	96	0.49	3.79
67	391 (47541), 290 (24250)	481	2.85	90	0.28	3.67
68	388 (33105), 280 (18217)	477	2.92	89	0.33	3.82
69	392 (24315), 292 (19204)	485	2.88	93	0.38	3.86

[a] Los máximos de absorción y de fluorescencia se han medido en CH_3Cl.[b] E_g^{opt} es el *band gap* óptico. [c] Desplazamiento de Stokes (DS).[d] Calculado empleando como patrón de referencia la cumarina (en EtOH).

Al igual que en el espectro de absorción, se estudió el efecto solvatocrómico para el espectro de emisión, empleando los mismos disolventes, y se seleccionó el compuesto **67** debido a que presenta un elevado valor de ε (Figura 31). A medida que aumenta la polaridad del disolvente, la banda de emisión experimenta un desplazamiento batocrómico, llegando a un valor de 42 nm para el disolvente más polar (MeOH). Este comportamiento sugiere que el momento dipolar del estado excitado es más polar que en el estado fundamental, y coincide con el observado para el espectro de absorción.

Figura 31. *Espectro de emisión de* ***67*** *en presencia de distintos disolventes.*

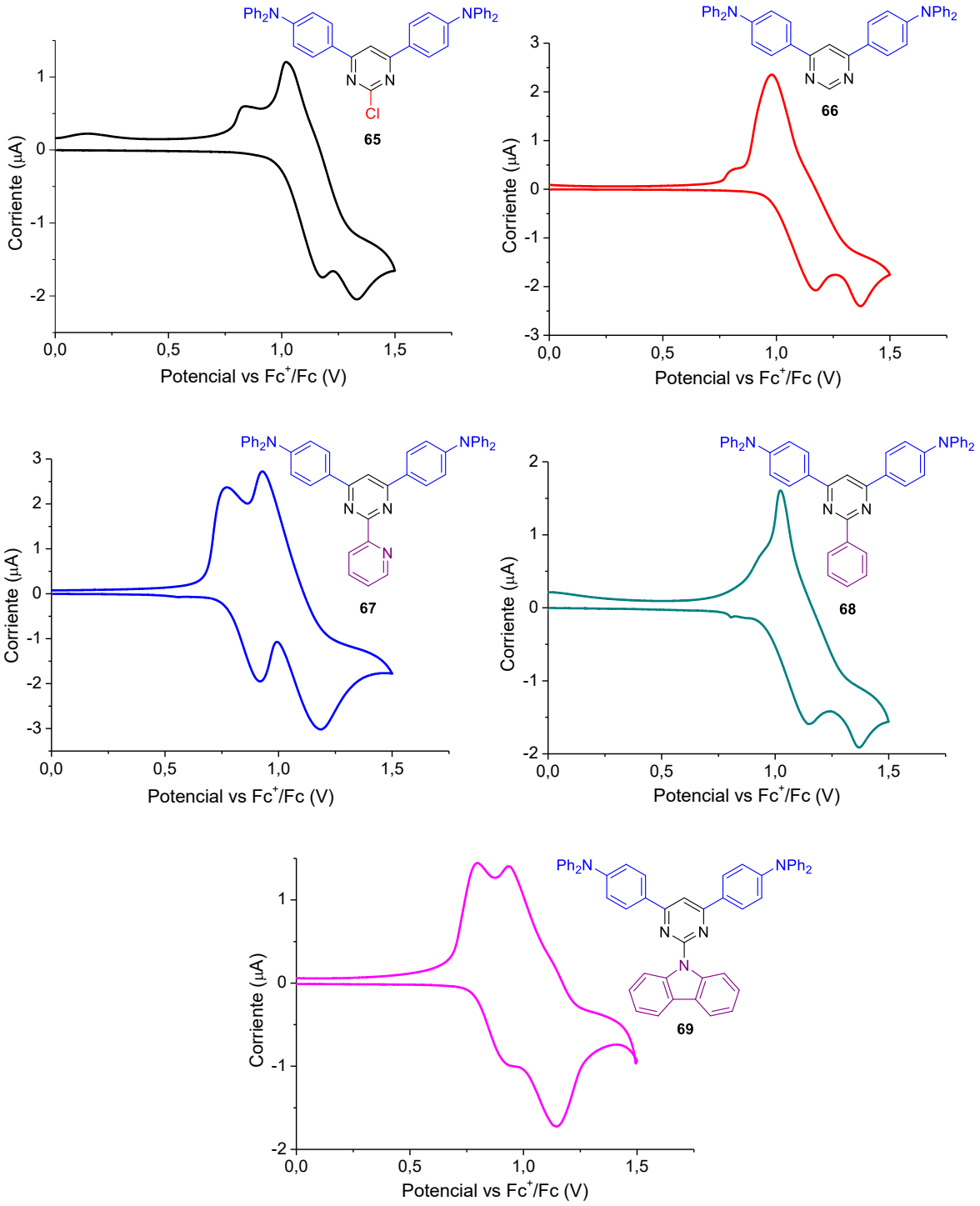


Por otra parte, al comparar los espectros de absorción y emisión de **67** en presencia de los mismos disolventes (Figura 29 y 31), el desplazamiento espectral es mayor en el espectro de emisión, pudiéndose confirmar que la separación de cargas es más pronunciada en el estado excitado, donde le momento dipolar se encuentra más estabilizado por solvatación.[236a,b]

B. Medida de las propiedades electrónicas.

De manera análoga a los sistemas π-conjugados no simétricos D-π-A-π-A, se realizaron los voltamogramas cíclicos de los compuestos simétricos **65**–**69** bajo las mismas condiciones experimentales (Figura 32).

Figura 32. *Voltamogramas cíclicos de* ***65, 66, 67, 68*** *y* ***69*** *en disolución de CH_2Cl_2 empleando como electrolito de fondo 0.1 M $TBAPF_6$ y registrados a una velocidad de barrido de 100 mV s^{-1}.*



Como se puede observar en la Figura 32, los compuestos simétricos **65**–**69** presentan dos ventanas de oxidación cuasi-reversibles correspondientes a dos procesos de oxidación independientes. La primera oxidación se puede atribuir a la formación de un catión-radical, mientras que la segunda se atribuye a la oxidación del catión-radical en su correspondiente dicatión-diradical.[184c] La pérdida de dos electrones se puede asignar a los dos grupos difenilamina, ya que cada uno de los electrones proviene del par no enlazante del átomo de nitrógeno.[240] Por otro lado, para dichos compuestos no se observaron procesos de reducción dentro de la ventana electroquímica del electrolito empleado (0.1 M $TBAPF_6$), lo cual podría sugerir que las especies anionicas que se forman se descomponen rápidamente debido a su elevada inestabilidad o que los potenciales de reducción se encuentran fuera de la ventana de potencial empleada (± 2.0 eV).

La variación en la forma de las ventanas de potencial de oxidación (Figura 32), es indicativo de la fuerte influencia que ejercen los diferentes sustituyentes en el carácter aceptor de la pirimidina. Esta influencia también se ve reflejada en los valores de los potenciales de oxidación de semionda y el valor de los orbitales HOMO y LUMO. En la Tabla 23 se resumen los datos electroquímicos obtenidos a partir de las voltametrías cíclicas (véase apartado 5.5.9.3).

Tabla 23. *Datos obtenidos a partir del voltamograma cíclico para* ***65, 66, 67, 68*** *y* ***69****.*

Comp.	E_{pa} (V)[a]	E_{pc} (V)[a]	$E_{1/2}$Ox (V)[b]	HOMO (eV)[c]	LUMO (eV)[d]	E_g^{opt} (eV)[e]
65	0,815	1,182	0,550	–5.35	–2.63	2.72
66	0,781	0,880	0,381	–5.18	–2.30	2.88
67	0,753	0,919	0,386	–5.18	–2.33	2.85
68	0,925	1,148	0,580	–5.38	–2.46	2.92
69	0,795	0,944	0,420	–5.22	–2.34	2.88

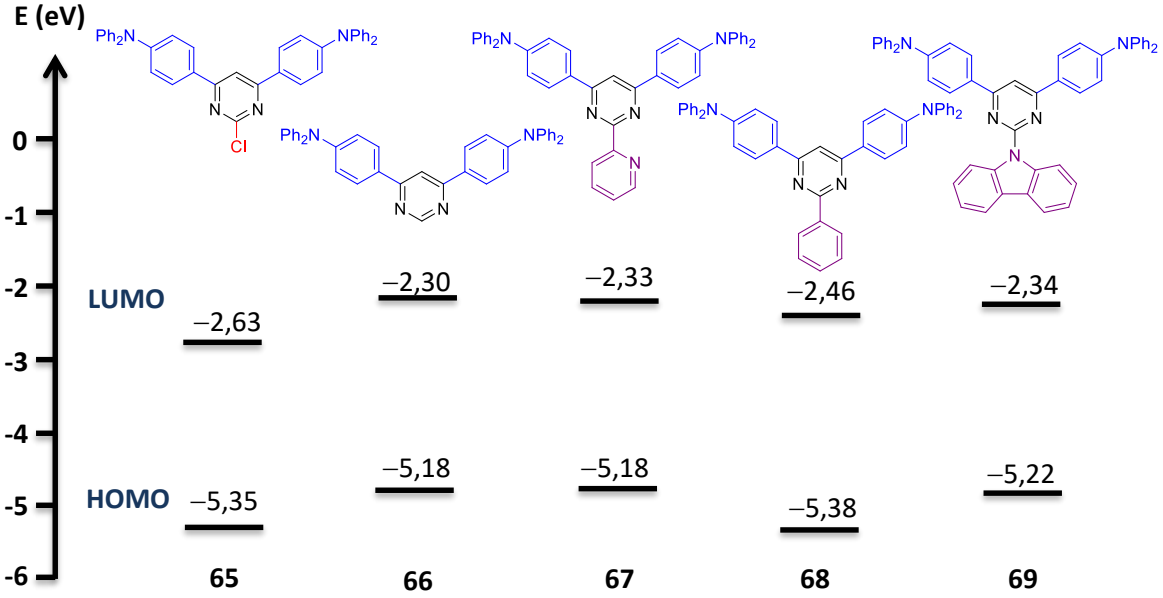
[a] E_{pa} y E_{pc} son los potenciales de pico ánodico y catódico correspondientes a la primera oxidación, respectivamente. [b] Potencial de semionda de oxidación: $E_{1/2}Ox = (E_{pa} + E_{pc})/2$. [c] El orbital HOMO se ha determinado a partir del primer potencial de oxidación (calibrado con ferroceno). [d] $E_{LUMO} = E_g^{opt} + E_{HOMO}$. [e] E_g^{opt} es *band gap* óptico.

Debido a que los compuestos simétricos D-π-A-π-D no presentan procesos de reducción, el valor de la energía del orbital LUMO se calcula de forma estimada utilizando la ecuación:[239]

$$E_{LUMO} = E_g^{opt} + E_{HOMO}$$

Como se puede observar en la Tabla 23, los potenciales de pico anódico (E_{pa}) y catódico (E_{pc}), así como el potencial de semionda de oxidación ($E_{1/2}Ox$), muestran una fuerte dependencia por el carácter aceptor de la pirimidina. Dicha dependencia se ve reflejada en los valores de los orbitales HOMO y LUMO. Si se compara el compuesto **65** con **66**, la presencia de un átomo de cloro en la posición C2, disminuye ligeramente la energía del orbital HOMO al mismo tiempo que disminuye la del LUMO, favoreciendo la aproximación entre ambos orbitales y disminuyendo el *band gap* HOMO–LUMO. Por el contrario, la presencia en C2 de los grupos piridina (compuesto **67**) y carbazol (compuesto **69**) apenas altera la energía de los orbitales HOMO y LUMO. En el caso del compuesto **68**, con un grupo fenilo en C2, se obtiene el mayor *band gap* HOMO–LUMO, disminuyendo la eficiencia de la transferencia de carga interna entre el grupo dador y el aceptor. En el diagrama de niveles de energía (Figura 33), se muestran los valores de los orbitales HOMO y LUMO obtenidos experimentalmente para **65**–**69**.

Figura 33. *Diagrama de niveles energéticos de los orbitales moleculares frontera de los compuestos simétricos D-π-A-π-D.*



A partir de los datos electroquímicos obtenidos se puede concluir que la modulación del carácter aceptor del anillo de pirimidina permite modificar el *band gap* electrónico y la eficiencia de la transferencia de carga interna, donde la presencia del átomo de cloro en la posición C2, proporciona los mejores valores para el *band gap* HOMO–LUMO. Estos datos avalan el pronunciado desplazamiento batocrómico del máximo de absorción y emisión observados para **65**, pudiendo relacionar dicho desplazamiento con la aproximación entre los orbitales HOMO y LUMO. En la Tabla 24, se muestran los datos de las propiedades ópticas y electrónicas de **65**–**69**.

Tabla 24. *Datos ópticos y electrónicos obtenidos para los compuestos simétricos D-π-A-π-D.*

Comp.	$\lambda_{máx}^{Abs}$/nm ($\varepsilon_{máx.}$/M cm)[a]	$\lambda_{máx}^{FL}$ (nm)[a]	DS (nm)[b]	Φ_F[c]	τ (ns)	HOMO (eV)[d]	LUMO (eV)[e]	E_g^{opt} (eV)[f]
65	406 (40101), 296 (22246)	510	104	0.42	4.17	–5.35	–2.63	2.72
66	391 (28562), 303 (13463)	485	94	0.49	3.79	–5.18	–2.30	2.88
67	391 (47541), 290 (24250)	481	90	0.28	3.67	–5.18	–2.33	2.85
68	388 (33105), 280 (18217)	477	89	0.33	3.82	–5.38	–2.46	2.92
69	392 (24315), 292 (19204)	485	93	0.38	3.86	–5.22	–2.34	2.88

[a] Los máximos de absorción y de fluorescencia se han medido en $CHCl_3$. [b] Desplazamiento de Stokes (DS). [c] Calculado empleando como patrón de referencia cumarina (en EtOH). [d] El orbital HOMO se ha determinado a partir del primer potencial de oxidación (calibrado con ferroceno). [e] $E_{LUMO} = E_g^{opt} + E_{HOMO}$. [f] E_g^{opt} es *band gap* óptico.

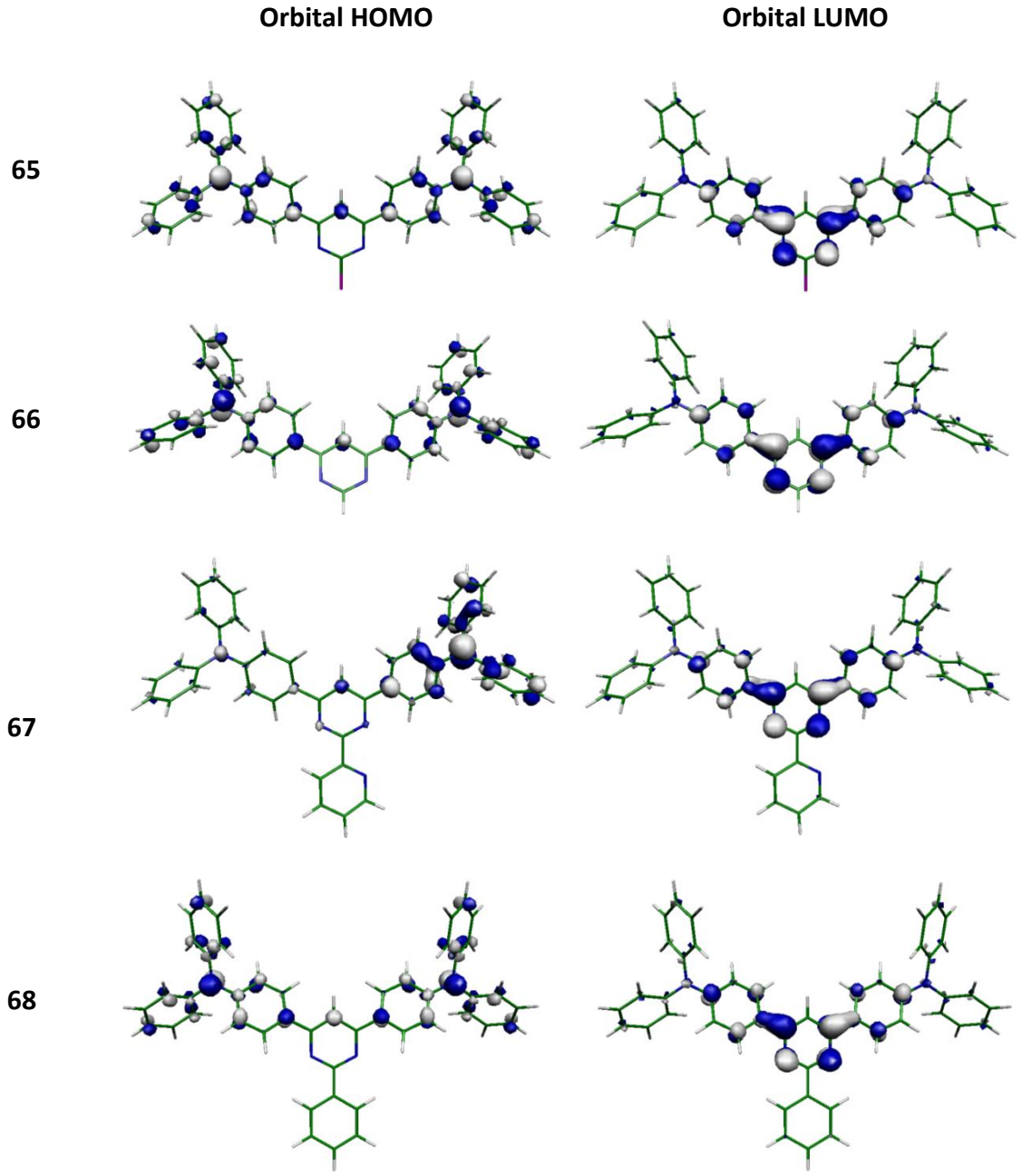
Los datos ópticos y electrónicos resumidos en la Tabla 24 permiten establecer que, independientemente de la naturaleza del sustituyente en C2, los compuestos **65**–**69** presentan una amplia absorción dentro del espectro UV/Visible, buenos rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_F), orbitales HOMO y LUMO accesibles y bajos *band gaps* electrónicos, características muy demandadas en áreas como óptica no lineal (NLO), OLEDs o DSSCs. Concretamente, el compuesto **65** presenta las mejores propiedades ópticas y electrónicas en comparación con sus análogos **67**–**69**. En cuanto a las propiedades ópticas, el pronunciado desplazamiento batocrómico (tanto de la banda de absorción como de emisión) y los excelentes valores de Φ_F y tiempo de vida media que muestra **65**, sugieren que la presencia del átomo de cloro en la posición C2, incrementa la transferencia de carga interna entre el grupo dador (D) y el grupo aceptor central al fortalecer el carácter aceptor de la pirimidina. Estos resultados se ven respaldados por los obtenidos en la voltametría cíclica para **65**, donde se observa una disminución del orbital LUMO y del *band gap* electroquímico, consecuencia del aumento en el carácter aceptor de la pirimidina.

Por otro lado, si se comparan los datos ópticos y electroquímicos de las pirimidinas no simétricas D-π-A-π-A con los obtenidos para las pirimidinas simétricas D-π-A-π-D, se observa que, para ambas familias, el átomo de cloro en la posición C2 contribuye a fortalecer el carácter aceptor de la pirimidina, obteniéndose las mejores propiedades ópticas y electrónicas para los compuestos **61** y **65**.

C. Cálculos químico-cuánticos. Métodos DFT (Teoría del Funcional de la Densidad).

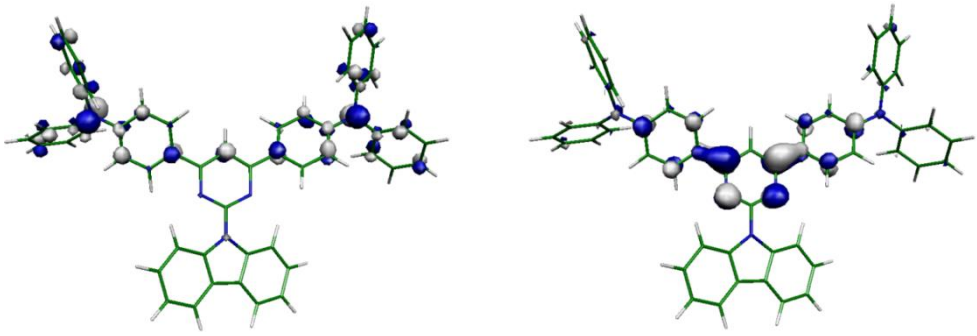
En la figura 34 se muestran los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO involucrados en la transición electrónica $S_0 \rightarrow S_1$ con carácter de transferencia de carga interna (TCI) para los compuestos **65**–**69**, obtenidos a partir de los cálculos DFT a nivel B3LYP/6-31G**.

Figura 34. *Topologías de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO de los compuestos simétricos D-π-A-π-D.*



Orbital HOMO **Orbital LUMO**

69



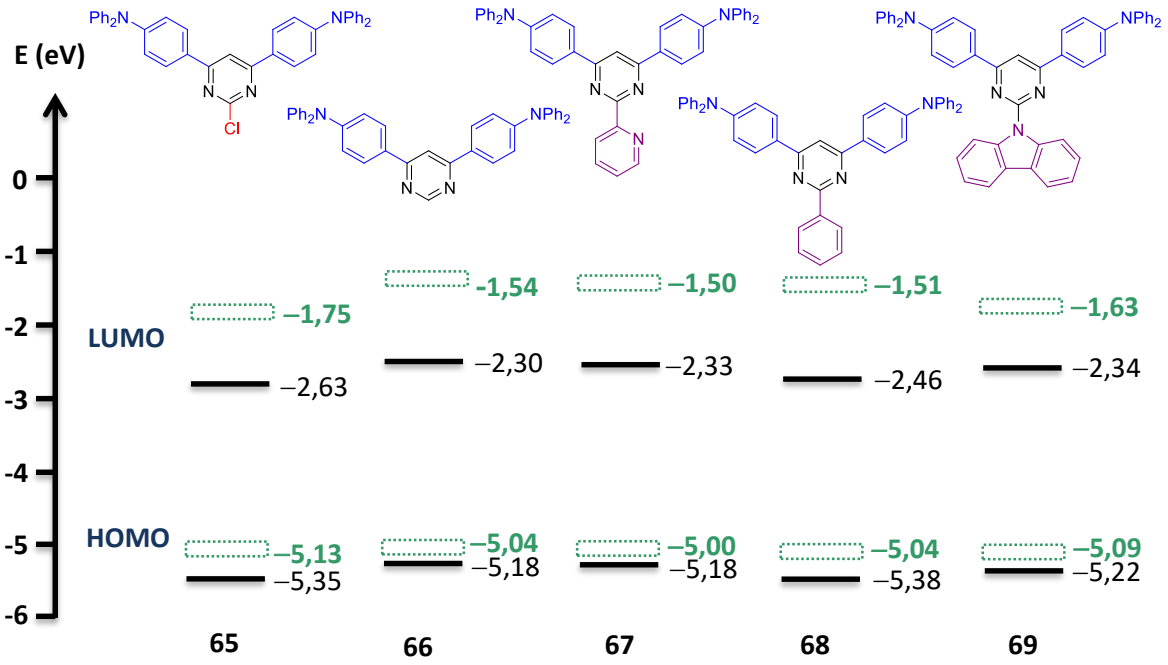
A partir de las topologías obtenidas (Figura 34), se observa que la distribución de la densidad electrónica a lo largo del esqueleto conjugado es muy similar en todos los compuestos D-π-A-π-D. El orbital HOMO se encuentra deslocalizado a lo largo del grupo dador difenilamina y sobre el espaciador fenilo, mientras que el orbital LUMO, está deslocalizado fundamentalmente sobre el grupo aceptor pirimidina y se extiende en menor medida sobre grupo fenilo. Además, la transición HOMO → LUMO puede entenderse como una redistribución de la densidad electrónica hacia la parte interna de la molécula, lo que implica que las bandas de absorción y emisión observadas experimentalmente presenten carácter de transferencia de carga interna (TCI).

En la Tabla 25 y en la Figura 35 se recogen los valores teóricos de los orbitales frontera de los compuestos **65**–**69** junto con los valores obtenidos experimentalmente. En general, el comportamiento de los orbitales HOMO y LUMO se asemejan a los observados experimentalmente, donde **65** es el que muestra el mejor *band gap* teórico y electrónico. En relación a las propiedades ópticas, estas transiciones predicen el desplazamiento batocrómico experimental de la banda de absorción y de emisión observado en función de la fortaleza del aceptor central, confirmando que el átomo de cloro (compuesto **65**) mejora el carácter aceptor del anillo de pirimidina.

Tabla 25. *Valores teóricos y experimentales de los orbitales moleculares frontera para los compuestos simétricos* ***65***–***69****.*

Compuesto	HOMO (eV)^{teor}	LUMO (eV)^{teor}	E_g (eV)^{teor}	HOMO (eV)^{exp}	LUMO (eV)^{exp}	E_g (eV)^{exp}
65	–5.13	–1.75	3.38	–5.35	–2.63	2.72
66	–5.04	–1.54	3.50	–5.18	–2.30	2.88
67	–5.00	–1.50	3.50	–5.18	–2.33	2.85
68	–5.04	–1.51	3.53	–5.38	–2.46	2.92
69	–5.09	–1.63	3.46	–5.22	–2.34	2.88

Figura 35. *Diagrama de niveles energéticos de los orbitales moleculares frontera de los compuestos simétricos D-π-A-π-D.*



La topología de los orbitales frontera HOMO y LUMO confirma dos aspectos relevantes. Por un lado, demuestra que la transferencia de carga interna en los compuestos D-π-A-π-D, tiene lugar desde los grupos dadores de la periferia hasta el centro de la molécula, debido a la presencia del grupo aceptor pirimidina. Y por otro, explican por qué la presencia de distintos grupos en la posición C2 desestabiliza no sólo el orbital LUMO (que es lo que cabría esperar ya que el grupo aceptor contribuye con el orbital LUMO), sino que también desestabiliza el orbital HOMO, ya que como bien se observa en la Figura 35, los espaciadores π-conjugados (grupo fenilo) participan tanto en la distribución electrónica del orbital LUMO, como en la del orbital HOMO. Este fenómeno puede deberse a la escasa separación entre el grupo dador y el grupo aceptor, donde grupos como el cloro y el fenilo en la posición C2 son capaces de modular ambos orbitales HOMO y LUMO.

5.4. Conclusiones.

Se ha llevado a cabo la síntesis de sistemas dador-aceptor no simétricos **61**–**64** (D-π-A-π-A) y simétricos **65**–**69** (D-π-A-π-D) basados en el anillo de pirimidina mediante reacciones de acoplamiento cruzado secuenciales empleando diferentes organometálicos de indio(III). Además, se ha adaptado esta metodología a un protocolo *one-pot*, pudiéndose formar hasta tres enlaces carbono-carbono distintos en un mismo matraz de reacción, sin necesidad de añadir una cantidad adicional de catalizador.

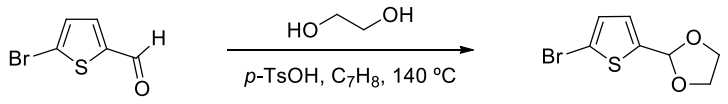
Se han estudiado las propiedades ópticas y electrónicas de los compuestos no simétricos **61**–**64** y simétricos **65**–**69** mediante métodos espectroscópicos (absorción UV/Visible, fluorescencia), técnicas electroquímicas (voltametría cíclica) y cálculos DFT. Los datos ópticos y electrónicos obtenidos para ambos sistemas D-π-A-π-A y D-π-A-π-D muestran la influencia que ejercen los diferentes sustituyentes en la posición C2 del anillo de pirimidina. Para las dos familias de sistemas dador-aceptor los mejores resultados se obtienen con el sustituyente cloro.

Los compuestos no simétricos **61**–**64** (D-π-A-π-A) presentan valores de *band gap* menores que los compuestos simétricos **65**–**69**, mientras que los mejores valores de rendimiento cuántico (Φ_F) se han obtenido para los sistemas simétricos D-π-A-π-D. Estos datos ofrecen una perspectiva de las posibles aplicaciones que pueden tener este tipo de sistemas dador-aceptor basados en el anillo de pirimidina como dispositivos optoelectrónicos.

Los cálculos DFT, además de racionalizar las propiedades ópticas con las propiedades electrónicas, permiten confirmar que la transferencia de carga interna (TCI) tiene lugar desde los grupos dadores periféricos hacia el centro de la molécula, en el caso de los compuestos simétricos **65**–**69** y desde el grupo dador hasta el grupo aceptor adicional, en los compuestos no simétricos **61**–**63**.

5.5. Parte experimental.[146]

5.5.1. 2-(5-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolan-2-il (52).[244]



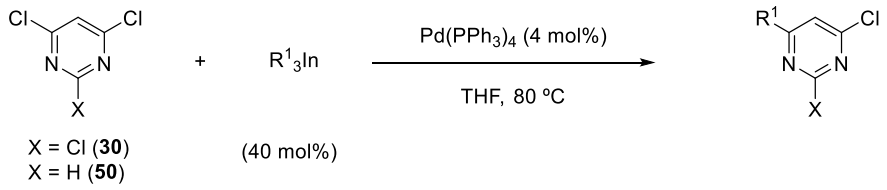
51 **52**

Sobre una disolución de 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (**51**, 2 g, 12.36 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió etilenglicol (1.73 mL, 30.90 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (24 mg, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (140 ºC) con un tubo de $CaCl_2$ adaptado al refrigerante Liebig. Tras 16 horas la mezcla se enfrió y se concentró el disolvente en el rotavapor. El crudo se destiló en el horno de bolas (186 ºC y 3.3 mbar) obteniéndose 2.5 g de **52** (80 %) como un aceite incoloro transparente.

IR(ATR): ν 2953, 2887, 1472, 1202, 1070 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.90–6.93 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.97–4.07 (m, 4H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.6 (C), 129.5 (CH), 126.5 (CH), 113.5 (C), 99.9 (CH), 65.2 (2 × CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 235 [M^+, (^{81}Br), 13], 233 [M^+, (^{79}Br), 15], 155 [$(M–Br)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_7H_7BrO_2S$: 233.9345, encontrado: 233.9340.

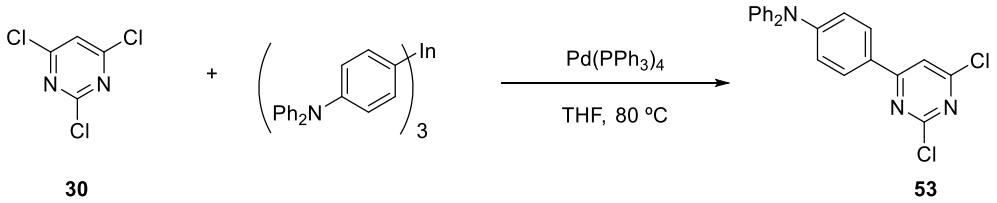
244 Johnson, A. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1320.

5.5.2. Reacciones de acoplamiento cruzado selectivo sobre 2,4,6-tricloropirimidina y 4,6-dicloropirimidina. Procedimiento general A.



Sobre una disolución de 2,4,6-triclopirimidina (**30**, 1 mmol) o de 4,6-dicloropirimidina (**50**) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.4 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC bajo argón y se siguió la evolución de la reacción por ccf (14-16 horas). La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. El residuo se redisolvió en AcOEt (30 mL) y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión obteniéndose, después de concentrar y secar a alto vacío, el producto de acoplamiento cruzado selectivo sobre la posición C4 del anillo de pirimidina.

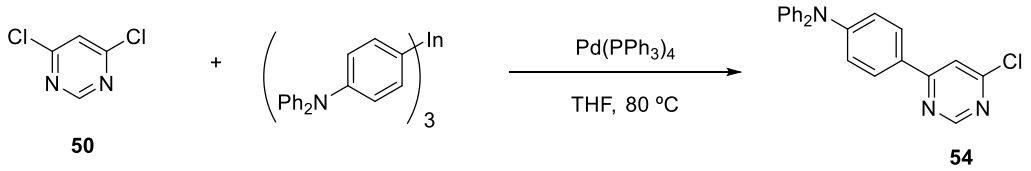
5.5.2.1. 4-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)-*N,N*-difenilanilina (53).



Siguiendo el procedimiento general A, la reacción de tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (10 mL, 0.05 M, 0.545 mmol) con **30** (0.250 g, 1.363 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (64 mg, 0.055 mmol) durante 16 horas, condujo después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (60% AcOEt/hexano) al compuesto **53** (400 mg, 75%) como un sólido amarillo limón.

P.f.: 221–223 ºC. **IR(ATR)**: ν 3118, 2922, 1588, 1486, 1331 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.30–7.36 (m, 4H), 7.15–7.18 (m, 4H), 7.06 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.5 (C), 162.3 (C), 160.8 (C), 151.9 (2 × C), 146.4 (2 × C), 129.6 (4 × CH), 128.8 (2 × CH), 125.9 (4 × CH), 124.7 (2 × CH), 120.6 (2 × CH), 113.8 (CH) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 394 [$(M+H)^+$, (^{37}Cl), 20], 393 [M^+, (^{37}Cl), 66], 392 [$(M+H)^+$, (^{35}Cl), 38], 391 [M^+, (^{35}Cl), 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{22}H_{15}Cl_2N_3$: 391.0638, encontrado: 391.0627.

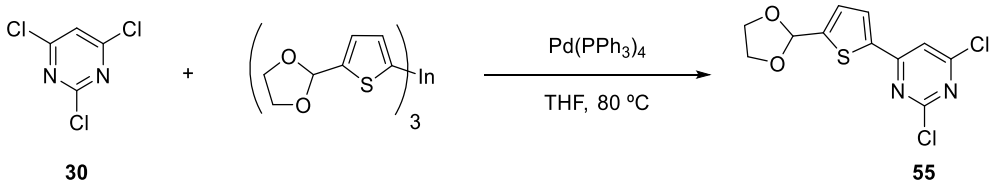
5.5.2.2. 4-(6-Cloropirimidin-4-il)-*N,N*-difenilanilina (54).



De acuerdo con el procedimiento general A, se llevó a cabo la reacción de tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (5 mL, 0.05 M, 0.268 mmol) con **50** (0.100 g, 0.671 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.027 mmol) durante 16 horas proporcionando, después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano), el compuesto **54** (200 mg, 86%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 144–145 ºC. **IR(ATR)**: ν 3037, 2926, 1558, 1446 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.94 (s, 1H), 7.93 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.29–7.35 (m, 4H), 7.08–7.18 (m, 8H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.1 (C), 161.5 (C), 158.9 (CH), 151.2 (C), 146.7 (2× C), 129.6 (4 × CH), 128.4 (2 × CH), 127.5 (C), 125.7 (4 × CH), 124.4 (2 × CH), 121.2 (2 × CH), 115.8 (CH) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 360 [$(M+H)^+$, (^{37}Cl), 17], 359 [M^+, (^{37}Cl), 68], 358 [$(M+H)^+$, (^{35}Cl), 72], 357 [M^+, (^{35}Cl), 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{22}H_{16}ClN_3$: 357.1027, encontrado: 357.1029.

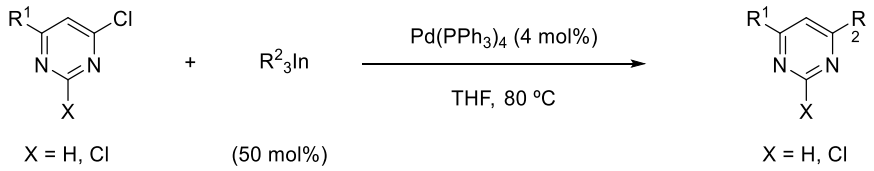
5.5.2.3. 4-[5-(1,2-Dioxolan-2-il)tiofen-2-il]-2,6-dicloropirimidina (55).



De acuerdo con el procedimiento general A, la reacción de tri[5-(1,2-dioxalan-2-il)tiofen-2-il]indio (8 mL, 0.05M, 0.379 mmol) con **30** (0.174 mg, 0.947 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0.038 mmol) durante 14 horas, proporcionó, después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano), el compuesto de monoacoplamiento **53** (230 mg, 80%) como un sólido blanco.

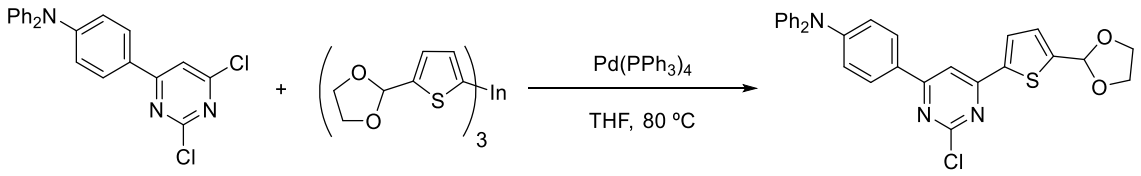
P.f.: 117–118 ºC. **IR(ATR)**: ν 2994, 2901, 1557, 1507, 1380 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.01–4.15 (m, 4H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.5 (C), 162.4 (C), 160.8 (C), 149.6 (C), 139.4 (C), 129.4 (CH), 127.3 (CH), 113.3 (CH), 99.7 (CH), 65.4 (2 × CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 304 [$(M+H)^+$, (^{37}Cl), 30], 303 [M^+, (^{37}Cl), 33], 302 [$(M+H)^+$, (^{35}Cl), 42], 301 [M^+, (^{35}Cl), 40], 230 [$(M-C_3H_5O_2)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2S$: 301.9678, encontrado: 301.9671.

5.5.3. Reacciones de acoplamiento cruzado sobre 2,6-dicloropirimidina y 6-cloropirimidina sustituidas en la posición C4. Procedimiento general B.



Sobre una disolución de 2,6-diclopirimidina-4-sustituida (1 mmol) o de 6-cloropirimidina-4-sustituida y $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.5 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC bajo argón y se siguió por ccf el transcurso de la reacción (15-16 horas). La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. El residuo se redisolvió en AcOEt (30 mL) y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión obteniéndose, después de concentrar y secar a alto vacío, el producto de acoplamiento cruzado selectivo sobre la posición C6 del anillo de pirimidina.

5.5.3.1. 4-[6-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-2-il]-2-cloropirimidin-4-il]-*N,N*-difenilanilina (56).

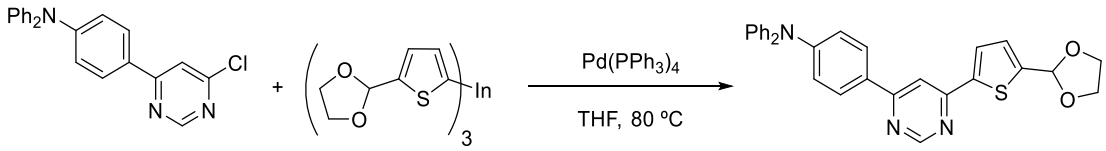


53 **56**

De acuerdo con el procedimiento general B, se hizo reaccionar tri(5-(1,3-dioxalan-2-il)tiofen-2-il)indio (5 mL, 0.05 M, 0.256 mmol) con **53** (0.200 g, 0.512 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021 mmol) a 80 ºC durante 15 horas, obteniéndose después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **56** (224 mg, 86%) como un sólido amarillo limón.

P.f.: 164–166 ºC. **IR(ATR)**: ν 3051, 2839, 1567, 1490, 1381 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (dt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29–7.34 (m, 4H), 7.08–7.21 (m, 9H), 6.15 (s, 1H), 4.02–4.18 (m, 4H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (C), 161.7 (C), 161.5 (C), 151.2 (C), 147.6 (C), 146.7 (2× C), 141.4 (C), 129.5 (4 × CH), 128.5 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.7 (C), 127.1 (CH), 125.6 (4 × CH), 124.3 (2 × CH), 121.3 (2 × CH), 107.9 (CH), 99.9 (CH), 65.3 (2 × CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 514 [$(M+H)^+$, (^{37}Cl), 15], 513 [M^+, (^{37}Cl), 42], 512 [$(M+H)^+$, (^{35}Cl), 36], 511 [M^+, (^{35}Cl), 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{29}H_{22}ClN_3O_2S$: 511.1116, encontrado: 511.1108.

5.5.3.2. 4-[6-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-2-il]pirimidin-4-il]-*N,N*-difenilanilina (57).



54 **57**

De acuerdo con el procedimiento general B, se hizo reaccionar tri[5-(1,3-dioxalan-2-il)tiofen-2-il]indio (3 mL, 0.05 M, 0.140 mmol) con **54** (0.100 g, 0.280 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0.011 mmol) a 80 ºC durante 15 horas, obteniéndose después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **57** (135 mg, 95%) como un sólido amarillo.

P.f.: 161–163 ºC. **IR(ATR)**: ν 3037, 2888, 1573, 1487, 1330 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1H), 7.98 (dt, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.08–7.18 (m, 8H), 6.16 (s, 1H), 4.03–4.19 (m, 4H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.9 (C), 159.1 (CH), 158.9 (C), 150.6 (C), 147.0 (2 × C), 146.6 (C), 143.0 (C), 129.5 (4 × CH), 129.3 (C), 128.1 (2 × CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 125.4 (4 × CH), 124.0 (2 × CH), 121.8 (2 × CH), 109.7 (CH), 100.1 (CH) 65.3 (2 × CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 478 [$(M+H)^+$, 49], 477 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{29}H_{23}N_3O_2S$: 477.1505, encontrado: 477.1505.

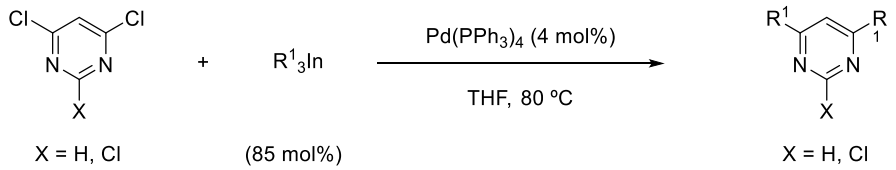
5.5.3.3. 4-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-2-il]-2-cloro-6-(4-metoxifenil)pirimidina (58).

55 **58**

Siguiendo el procedimiento general B, la reacción de tri(4-metoxifenil)indio (5 mL, 0.05 M, 0.230 mmol) con **55** (0.117 g, 0.459 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0.018 mmol) a 80 ºC durante 16 horas, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **58** (135 mg, 78%) como un sólido amarillo claro.

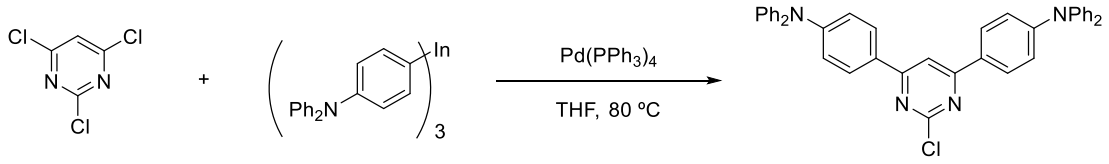
P.f.: 158–159 ºC. **IR(ATR)**: ν 2899, 2838, 1576, 1502, 1324 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.02–4.17 (m, 4H), 3.88 (s, 3H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (C), 162.7 (C), 161.7 (C), 161.6 (C), 147.7 (C), 141.3 (C), 129.1 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.8 (C), 127.1 (CH), 114.4 (2 × CH), 108.0 (CH), 99.9 (CH) 65.4 (2 × CH_2), 55.5 (CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 377 [$(M+H)^+$, (^{37}Cl), 7], 376 [M^+, (^{37}Cl), 21], 375 [$(M+H)^+$, (^{35}Cl), 22], 374 [M^+, (^{35}Cl), 54], 302 [$(M-C_3H_5O_2)^+$, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{18}H_{15}ClN_2O_3S$: 374.0486, encontrado: 374.0478.

5.5.4. Reacciones de acoplamiento cruzado doble sobre 2,4,6-tricloropirimidina y 4,6-dicloropirimidina. Procedimiento general C.



Sobre una disolución de 2,4,6-triclopirimidina (**30**, 1 mmol) o de 4,6-dicloropirimidina (**50**) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.85 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC bajo argón, hasta la desaparición del sustrato de partida mediante ccf (14 horas). La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. El residuo se redisolvió en AcOEt (30 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado doble sobre las posiciones C4 y C6 del anillo de pirimidina.

5.5.4.1. 4, 4´-(2-Cloropirimidin-4,6-di-il)bis(*N,N*-difenilanilina) (66).

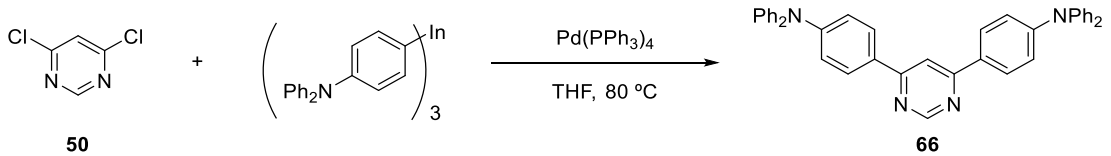


30 **65**

De acuerdo con el procedimiento general C, la reacción de tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (10 mL, 0.05 M, 0.525 mmol) con **30** (0.113 g, 0.618 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0.031 mmol) durante 14 horas, condujo después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) al compuesto **65** (875 mg, 89%) como un sólido amarillo limón.

P.f.: 243–245 ºC. **IR(ATR)**: ν 3056, 2923, 1585, 1485 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.29–7.34 (m, 8H), 7.09–7.17 (m, 16H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.5 (2 × C), 161.9 (C), 151.0 (2 × C), 146.8 (4 × C), 129.5 (8 × CH), 128.4 (4 × CH), 128.3 (2 × C), 125.5 (8 × CH), 124.2 (4 × CH), 121.5 (4 × CH), 108.7 (CH) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 603 [$(M+H)^+$, (^{37}Cl), 19], 602 [$(M+H)^+$, (^{35}Cl), 58], 601 [M^+, (^{37}Cl), 63], 600 [M^+, (^{35}Cl), 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{40}H_{29}ClN_4$: 600.2075, encontrado: 600.2050.

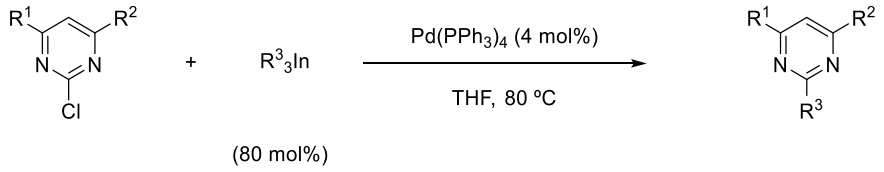
5.5.4.2. 4,4´-(Pirimidin-4,6-di-il)bis(*N,N*-difenilanilina) (67).



De acuerdo con el procedimiento general C, se hizo reaccionar tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (11 mL, 0.05 M, 0.570 mmol) con **50** (0.100 g, 0.671 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.027 mmol) a 80 ºC durante 14 horas, obteniéndose después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **66** (378 mg, 96%) como un sólido amarillo.

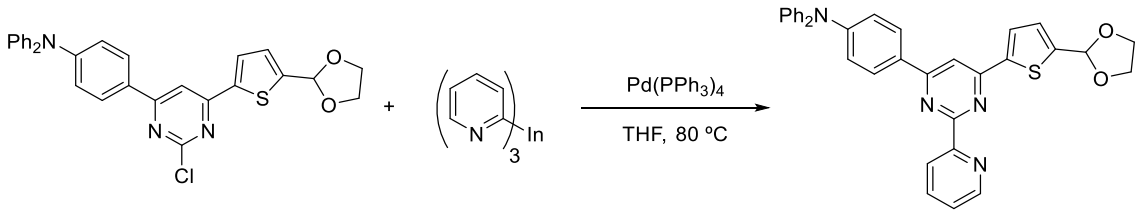
P.f.: 220–221 ºC. **IR(ATR)**: ν 3036, 2925, 1577, 1487, 1316 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.18 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 4H), 7.93 (s, 1H), 7.28–7.33 (m, 8H), 7.08–7.18 (m, 16H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.7 (2 × C), 159.0 (CH), 150.4 (2 × C), 147.0 (4 × C), 129.9 (2 × C), 129.5 (8 × CH), 128.1 (4 × C), 125.3 (8 × CH), 123.9 (4 × CH), 122.0 (4 × CH), 110.9 (CH) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 567 [$(M+H)^+$, 77], 566 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{40}H_{30}N_4$: 566.2465, encontrado: 566.2455.

5.5.5. Reacciones de acoplamiento cruzado sobre 2-cloropirimidinas-4,6-disustituidas. Procedimiento general D.



Sobre una disolución de 2-cloropirimidina-4,6-disustituida (1 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.80 mmol, 0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC bajo argón y se siguió la evolución de la reacción mediante ccf (15-20 horas). La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. El residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión obteniéndose, después de concentrar y secar a alto vacío, el producto de acoplamiento cruzado trisustituido.

5.5.5.1. 4-[6-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-2-il]-2-(piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-*N,N*-difenilanilina (59).

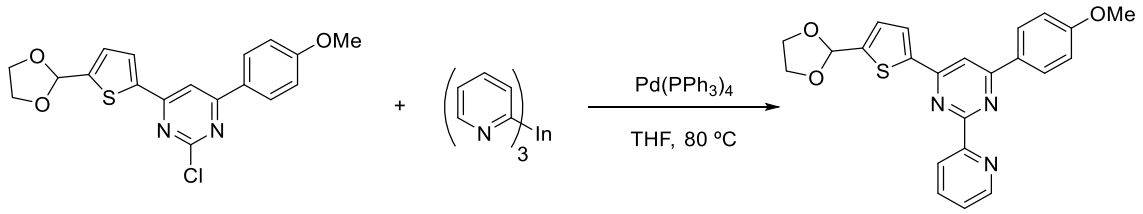


56 **59**

De acuerdo con el procedimiento general D, la reacción de tri(piridin-2-il)indio (4 mL, 0.05 M, 0.203 mmol) con **56** (0.130 g, 0.254 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) durante 17 horas, proporcionó después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) al compuesto **59** (110 mg, 80%) como un sólido naranja claro.

P.f.: 123–124 °C. **IR(ATR)**: ν 3058, 2890, 1577, 1490, 1372 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.08–7.18 (m, 9H), 6.18 (s, 1H), 4.04–4.20 (m, 4H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.9 (C), 163.8 (C), 159.6 (C), 155.4 (C), 150.5 (C), 150.1 (CH), 147.0 (2 × C), 146.4 (C), 143.4 (C), 136.7 (CH), 129.9 (C), 129.4 (4 × CH), 128.5 (2 × CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 125.3 (4 × CH) 124.6 (CH), 124.1 (CH), 123.9 (2 × CH), 122.1 (2 × CH), 108.9 (CH), 100.2 (CH), 65.3 (2 × CH_2) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 555 [$(M+H)^+$, 39], 554 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{34}H_{26}N_4O_2S$: 554.1771, encontrado: 554.1770.

5.5.5.2. 4-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-2-il]-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirimidina (60).

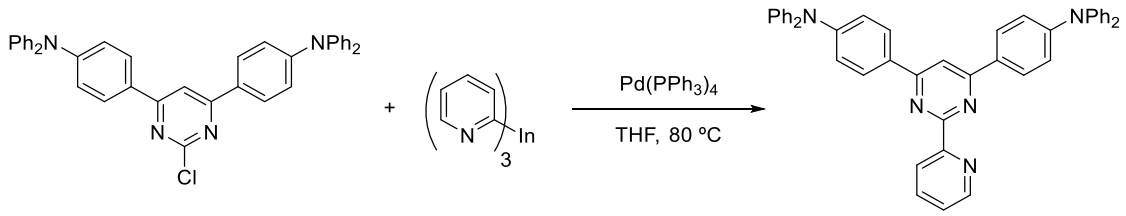


58 **60**

Siguiendo el procedimiento general D, la reacción de tri(piridin-2-il)indio (5 mL, 0.05 M, 0.266 mmol) con **58** (0.125 g, 0.333 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) durante 15 horas, condujo después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (70% AcOEt/hexano) al compuesto **60** (115 mg, 83%) como un sólido ocre claro.

P.f.: 128–130 °C. **IR(ATR)**: ν 2931, 2893, 1608, 1513, 1369 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.03–4.20 (m, 4H), 3.89 (s, 3H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.9 (C), 163.8 (C), 162.1 (C), 159.7 (C), 155.4 (C), 150.0 (CH), 146.4 (C), 143.3 (C), 136.7 (CH), 129.4 (C), 129.1 (2 × CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 124.6 (CH), 124.1 (CH), 114.2 (2 × CH), 108.9 (CH), 100.2 (CH), 65.3 (2 × CH_2), 55.4 (CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 418 [$(M+H)^+$, 31], 417 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{23}H_{19}N_3O_3S$: 417.1142, encontrado: 417.1129.

5.5.5.3. 4,4´-[(2-Piridin-2-yl)pirimidin-4,6-di-il]bis(*N,N*-difenilanilina) (68).

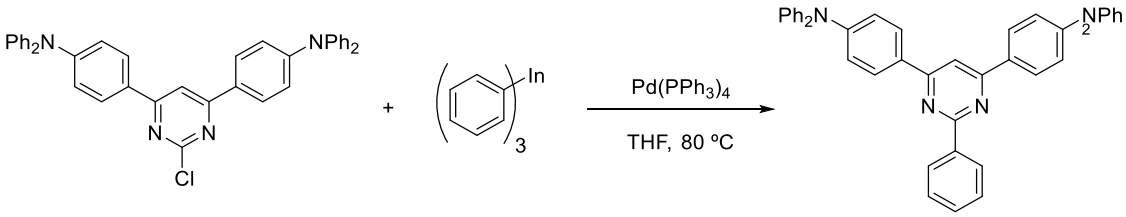


65 **67**

Siguiendo el procedimiento general D, la reacción de tri(piridin-2-il)indio (4 mL, 0.05 M, 0.200 mmol) con **65** (0.200 g, 0.333 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) durante 18 horas, proporcionó después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (40% AcOEt/hexano) al compuesto **67** (175 mg, 81%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 128–129 ºC. **IR(ATR)**: ν 3055, 2930, 1732, 1576, 1486, 1366 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (dt, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.83–7.89 (m, 1H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 8H), 7.07–7.18 (m, 16H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.5 (2 × C), 163.7 (C), 155.9 (C), 150.3 (2 × C), 150.0 (CH), 147.1 (4 × C), 136.6 (CH), 130.4 (2 × C), 129.4 (8 × CH), 128.4 (4 × CH), 125.2 (8 × CH), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 123.8 (4 × CH), 122.2 (4 × CH), 110.0 (CH) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 644 [$(M+H)^+$, 47], 643 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{45}H_{33}N_5$: 643.2730, encontrado: 643.2706.

5.5.5.4. 4,4´-(2-Fenilpirimidin-4,6-di-il)bis(*N,N*-difenilanilina) (69).



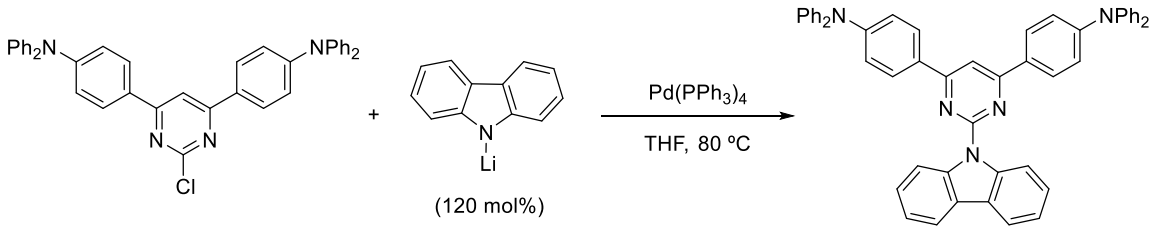
65 **68**

Siguiendo el procedimiento general D, la reacción de trifenilindio (3 mL, 0.05 M, 0.160 mmol) con **65** (0.120 g, 0.200 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.008 mmol) durante 20 horas, proporcionó después de su purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (30% AcOEt/hexano) al compuesto **68** (125 mg, 95%) como un sólido amarillo claro.

P.f.: 197–199 ºC. **IR(ATR)**: ν 3061, 2923, 1586, 1490, 1331 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.49–7.52 (m, 3H), 7.29–7.34 (m, 8H), 7.17–7.20 (m, 12H), 7.08–7.13 (m, 4H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.2 (C), 163.8 (2 × C), 150.3 (2 × C), 147.2 (4 × C), 138.4 (C), 130.7 (2 × C), 130.4 (CH), 129.4 (8 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.2 (4 × CH), 125.2 (8 × CH), 123.8 (4 × CH), 122.2 (4 × CH), 108.5 (CH) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 643 [$(M+H)^+$, 64], 642 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{46}H_{34}N_4$: 642.2778, encontrado: 643.2771.

5.5.6. Reacción de aminación catalizada por paladio.

5.5.6.1. 4,4´-[2-(9*H*-Carbazol-9-il)pirimidin-4,6-di-il]bis(*N,N*-difenilanilina) (70).



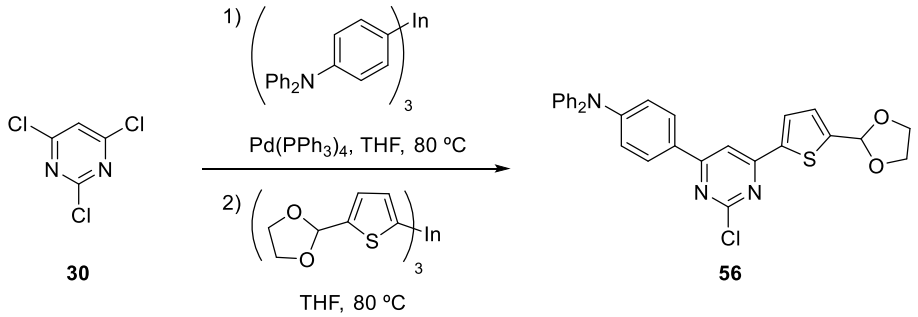
65 **69**

Sobre una disolución de **65** (0.100 g, 0.166 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.017 mmol) en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de carbazol-9-il litio (0.200 mmol mmol) en 4 mL de THF seco. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC bajo argón y se siguió mediante ccf (15 horas). La reacción dejó venir a temperatura ambiente y se concentró en el rotavapor. El residuo se redisolvió en AcOEt (30 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el compuesto **69** (107 mg, 88%) como un sólido amarillo.

P.f.: 247–249 ºC. **IR(ATR)**: ν 3054, 2922, 2853, 1570, 1486, 1333 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 8.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.64–7.71 (m, 2H), 7.46–7.56 (m, 2H), 7.31–7.36 (m, 8H), 7.10–7.22 (m, 16H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (2 × C), 150.6 (2 × C), 147.0 (4 × C), 139.5 (2 × C), 132.2 (CH), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 130.0 (2 × C), 129.5 (8 × CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (4 × CH), 126.4 (CH), 125.6 (2 × CH), 125.5 (8 × CH), 125.3 (C), 124.0 (4 × CH), 121.8 (4 × CH), 119.5 (CH), 116.1 (CH), 105.7 (CH) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 732 [$(M+H)^+$, 57], 731 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{52}H_{37}N_5$: 731.3043. Encontrado: 731.3021.

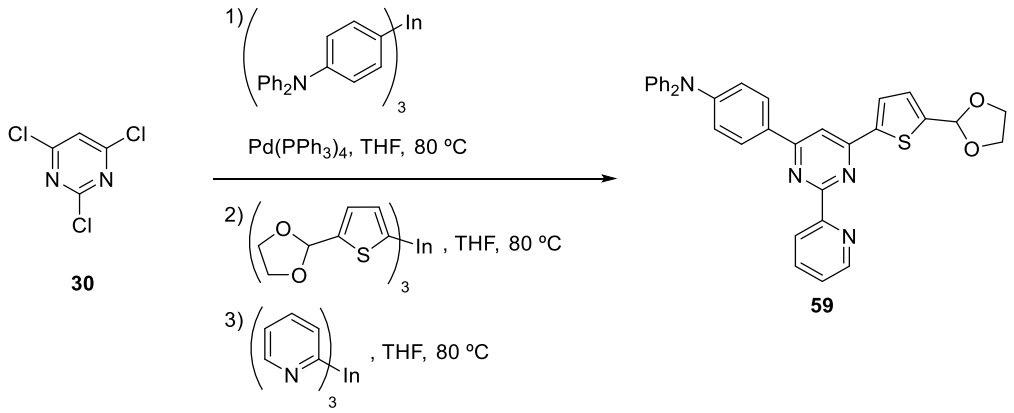
5.5.7. Reacción de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* sobre 2,4,6-tricloro-pirimidina.

5.5.7.1. 4-[6-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-2-il]-2-cloropirimidin-4-il]-*N,N*-difenilanilina (56).



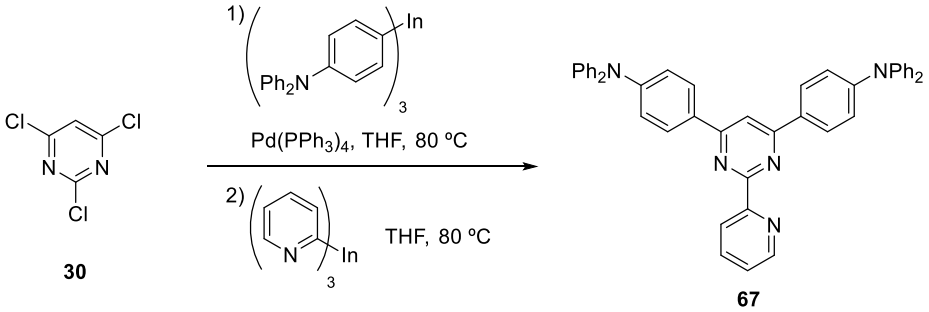
Sobre una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (**30**, 64 mg, 0.055 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (0.545 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadió el tri[5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il]indio (0.256 mmol) y después de 20 horas a reflujo se detuvo la reacción por adición de unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. El residuo se redisolvió en AcOEt (30 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* **56** en un rendimiento del 73% como un sólido amarillo limón, así como el intermedio de monoacoplamiento **53** (página 211) en un 10% como un sólido blanco.

5.5.7.2. 4-[6-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-2-il]-2-(piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-*N,N*-difenilanilina (59).



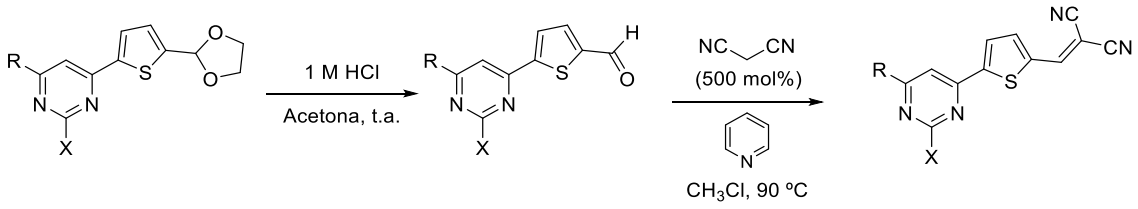
Sobre una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (**30**, 64 mg, 0.055 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (0.545 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadió tri[5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il]indio (0.256 mmol) y después de 17 horas a reflujo se comprobó por ccf la formación del producto disustituido como producto mayoritario. Seguidamente se adicionó un tercer organometálico de indio, el tri(piridin-2-il)indio (0.203 mmol) y tras 25 horas a 80 ºC se detuvo la reacción por adición de unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. El residuo se redisolvió en AcOEt (30 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* **59** en un rendimiento del 60% como un sólido naranja claro, el producto de monoacoplamiento **53** (7%, página 211) y el producto de acoplamiento cruzado secuencial **56** (10%, página 214).

5.5.7.3. 4,4´-[(2-Piridin-2-yl)pirimidin-4,6-di-il]bis(*N,N*-difenilanilina) (68).



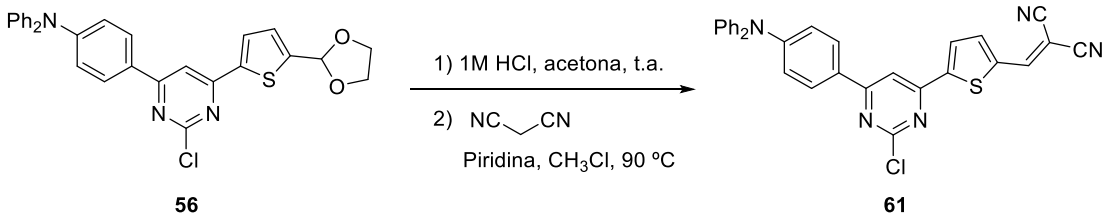
Sobre una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (**30**, 0.300 mg, 1.636 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ en THF seco (2 mL), se añadió una disolución de tris[4-(*N,N*-difenilamino)fenil]indio (1.391 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 16 horas y se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadió el tri(piridin-2-il)indio (0.203 mmol) y después de 22 horas a reflujo se detuvo la reacción por adición de unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. El residuo se redisolvió en AcOEt (30 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (40% AcOEt/hexano), obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado secuencial *one-pot* **67** en un rendimiento del 74% como un sólido amarillo claro y el producto de acoplamiento cruzado doble **65** (10%, página 216).

5.5.8. Desprotección del aldehído y reacción de Knoevenagel. Obtención del grupo dicianovinilo. Procedimiento general.



Sobre una disolución de 4-[6-[5-(1,3-dioxolan-2-il)tien-2-il]pirimidin-4-il]-sustituida (0.2 mmol) en acetona (5 mL), se añadió gota a gota una disolución de HCl (0.8 mL, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se siguió la evolución de la reacción por ccf hasta la desaparición del compuesto de partida (1 hora) y se concentró en el rotavapor. A continuación, el aldehído (0.05 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (8 mL) y se añadió malononitrilo (0.250 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió piridina (0.1 mL, 0.415 mmol) gota a gota, observándose un cambio de color inmediato, se calentó a 90 ^{o}C y se siguió la evolución de la reacción por ccf (15-17 horas) hasta desaparición del compuesto de partida. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se neutralizó con una disolución 0.1 M de HCl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 × 10 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a gravedad y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión obteniéndose, después de concentrar y secar a alto vacío, el producto correspondiente.

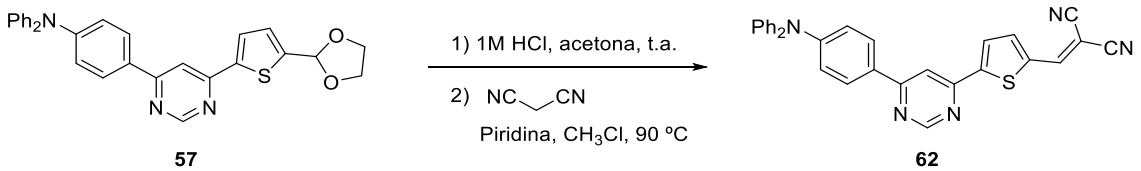
5.5.8.1. 2-[[5-[2-Cloro-6-(4-difenilamino)fenil]pirimidin-4-il]tiofen-2-il]metileno)malononitrilo (62).



De acuerdo con el procedimiento general descrito, sobre una disolución de **56** (110 mg, 0.215 mmol) en acetona (5 mL), se adicionó gota a gota HCl (0.9 mL, 1 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el aldehído (94 mg, 0.201 mmol) en $CHCl_3$ (8 mL). Sobre dicha disolución se adicionó malononitrilo (66 mg, 1.005 mmol) y piridina (0.13 mL, 1.668 mmol) que tras 16 horas de reacción a 90 ^{o}C, proporcionó después de su purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **61** (76 mg, 73%) como un sólido rojo intenso.

P.f.: 248–249 ºC. **IR(ATR)**: ν 3029, 2924, 2226, 1564, 1487, 1325 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31–7.36 (m, 4H), 7.13–7.19 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.5 (C), 162.0 (C), 159.3 (C), 151.8 (C), 150.9 (C), 150.2 (CH), 146.4 (2 × C), 138.1 (CH), 137.9 (C), 129.6 (4 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.5 (C), 126.7 (C), 125.9 (4 × CH), 124.7 (2 × CH), 120.7 (2 × CH), 113.4 (C), 112.6 (C), 108.9 (CH), 80.4 (C) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 516 [$(M+H)^+$, 75], 515 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{30}H_{18}ClN_5S$: 515.0966, encontrado: 515.0963.

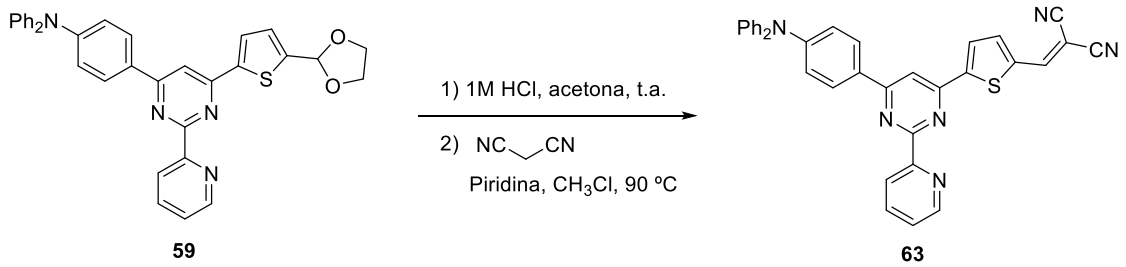
5.5.8.2. 2-[[5-[6-[4-(Difenilamino)fenil]pirimidin-4-il]tiofen-2-il]metileno]malononitrilo (63).



Siguiendo el procedimiento general descrito, sobre una disolución de **57** (90 mg, 0.188 mmol) en acetona (5 mL), se adicionó gota a gota HCl (0.8 mL, 1 M). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el aldehído (78 mg, 0.188 mmol) en $CHCl_3$ (8 mL). Sobre dicha disolución se adicionó malononitrilo (62 mg, 0.940 mmol) y piridina (0.12 mL, 1.560 mmol) que tras 15 horas de reacción a 90 ºC, proporcionó después de su purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **62** (78 mg, 87%) como un sólido rojo intenso.

P.f.: 207–208 ºC. **IR(ATR)**: ν 2922, 2852, 2225, 1572, 1489 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.16 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.87–7.92 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.30–7.35 (m, 4H), 7.11–7.19 (m, 8H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (C), 159.3 (CH), 156.9 (C), 153.0 (C), 151.1 (C), 150.4 (CH), 146.7 (2 × C), 138.2 (CH), 137.4 (C), 129.6 (4 × CH), 128.3 (C), 128.2 (2 × CH), 127.6 (CH), 125.6 (4 × CH), 124.3 (2 × CH), 121.4 (2 × CH), 113.6 (C), 112.8 (C), 110.6 (CH), 79.8 (C) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 482 [$(M+H)^+$, 33], 481 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{30}H_{19}N_5S$: 481.1356, encontrado: 481.1338.

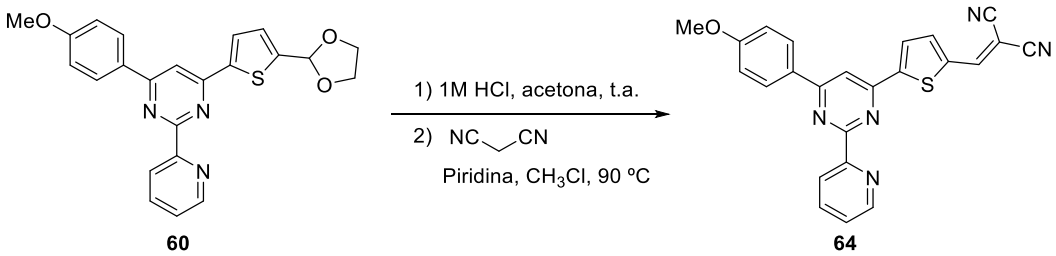
5.5.8.3. 2-[[5-[6-(4-(Difenilamino)fenil]pirimidin-4-il]tiofen-2-il]metileno]malononitrilo (64).



Siguiendo el procedimiento general descrito, sobre una disolución de **59** (45 mg, 0.108 mmol) en acetona (4 mL), se adicionó gota a gota HCl (0.4 mL, 1 M). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el aldehído (50 mg, 0.098 mmol) en $CHCl_3$ (8 mL). Sobre dicha disolución se adicionó malononitrilo (32 mg, 0.490 mmol) y piridina (0.08 mL, 0.998 mmol) que tras 17 horas de reacción, proporcionó después de su purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (60% AcOEt/hexano) el compuesto **63** (41 mg, 75%) como un sólido rojo.

P.f.: 224–225 ºC. **IR(ATR)**: ν 3060, 2222, 1572, 1491, 1337 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87–8.89 (m, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.41–7.46 (m, 1H), 7.28–7.35 (m, 4H), 7.10–7.19 (m, 9H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.7 (C), 164.1 (C), 157.6 (C), 154.7 (C), 153.3 (C), 151.1 (C), 150.5 (CH), 150.1 (CH), 146.8 (2 × C), 138.3 (CH), 137.3 (C), 136.9 (CH), 129.5 (4 × CH), 128.7 (C), 128.6 (2 × CH), 128.1 (CH), 125.5 (4 × CH), 125.3 (CH), 125.0 (CH), 124.2 (2 × CH), 121.5 (2 × CH), 113.7 (C), 112.8 (C), 109.9 (CH), 79.6 (C) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 559 [$(M+H)^+$, 45], 558 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{35}H_{22}N_6S$: 558.1621. Encontrado: 558.1615.

5.5.8.4. 2-[[5-[6-(4-(Metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]tiofen-2-il]metileno]malononitrilo (65).



Siguiendo el procedimiento general descrito, sobre una disolución de **60** (53 mg, 0.127 mmol) en acetona (4 mL), se adicionó gota a gota HCl (0.5 mL, 1 M). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el aldehído (54 mg, 0.145 mmol) en $CHCl_3$ (8 mL). Sobre dicha disolución se adicionó malononitrilo (48 mg, 0.725 mmol) y piridina (0.12 mL, 1.492 mmol) que tras 16 horas a 90 ^{o}C, proporcionó después de su purificación por cromatografía en gel de sílice a presión (50% AcOEt/hexano) el compuesto **64** (45 mg, 74%) como un sólido amarillo.

P.f.: 232–233 ^{o}C. **IR(ATR)**: ν 3064, 2223, 1566, 1508, 1370 cm^{-1}. **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.88–8.90 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63–7.70 (m, 1H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.06 (dt, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.7 (C), 164.1 (C), 162.6 (C), 157.7 (C), 154.7 (C), 153.1 (C), 150.5 (CH), 150.1 (CH), 138.3 (CH), 137.3 (C), 137.0 (CH), 129.2 (2 × CH), 128.6 (C), 128.1 (CH), 125.1 (CH), 124.3 (CH), 114.4 (2 × CH), 113.7 (C), 112.9 (C), 109.9 (CH), 79.6 (C), 55.5 (CH_3) ppm. **EM (IE)**: *m/z* (%) 422 [$(M+H)^+$, 30], 421 [M^+, 100]. **EMAR (IE)**: Calculado para $C_{24}H_{15}N_5OS$: 421.0992, encontrado: 421.0981.

5.5.9. Estudio de las propiedades ópticas y electrónicas. Técnicas instrumentales de caracterización.

5.5.9.1. Espectroscopía electrónica de absorción UV/Visible.

Los espectros de absorción fueron obtenidos en un espectrofotómetro de barrido rápido (200–800 nm) a temperatura ambiente, empleando celdas de cuarzo de 1 cm de paso. Se prepararon disoluciones de los compuestos simétricos (**65**–**69**) y no simétricos (**61**–**64**) de concentración conocida (2.25 x 10^{-5} M), empleando como disolvente $CHCl_3$. Los espectros de absorción para cada compuesto simétrico y no simétrico se presentan normalizados registrando la absorbancia (unidad adimensional) en función de la longitud de onda (nm) (ver Anexo II, página 309).

La estimación del coeficiente de absortividad molar (ε) para **61**–**64** y **65**–**69** se llevó a cabo con base al método de dilución a partir de una disolución madre para obtener diferentes valores de absorbancia. Los valores de absorbancia obtenidos a $\lambda_{máx}$ de absorción se representaron en función de la concentración. La determinación de la pendiente de la recta permitió el cálculo del coeficiente de absortividad molar (ε).

El *band gap* óptico (E_g^{opt}) se determinó para los todos los compuestos a partir de la longitud de onda a la que comienza a absorber cada compuesto, del cual se estimó la longitud de onda correspondiente a la transición monoelectrónica HOMO-LUMO y teniendo en cuenta la ecuación de Einstein se calculó el *band gap* óptico:

$$E = h \cdot \upsilon = h \cdot c/\lambda$$

5.5.9.2. Espectroscopía electrónica de emisión de fluorescencia.

Los espectros de emisión de fluorescencia de los compuestos simétricos y no simétricos se obtuvieron a temperatura ambiente, empleando celdas de cuarzo de 1 cm de paso. Se prepararon disoluciones de concentración conocida (2.25 x 10^{-6} M), empleando el mismo disolvente en el que se registraron los espectros de absorción UV/Visible ($CHCl_3$). Los espectros de emisión para cada compuesto se presentan normalizados registrando la intensidad de fluorescencia (unidad adimensional) en función de la longitud de onda (nm) (ver Anexo II, página 309).

El **cálculo del rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_F)** se lleva a cabo respecto a una muestra patrón o de referencia. En este caso, se selecciona la cumarina como patrón de referencia (espectro de excitación en torno a 370-470 nm en etanol y

Φ_F = 0.38 en etanol). La expresión empleada para el cálculo del rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_F) se muestra a continuación:

$$\Phi_F = \frac{\int^{cp} I\,(\lambda)d\lambda}{\int^{ref} I\,(\lambda)d\lambda} \cdot \frac{Abs_{ref}^{\lambda exc}}{Abs_{cp}^{\lambda exc}} \cdot \frac{n_{cp}^2}{n_{ref}^2} \cdot \Phi_F^{ref}$$

Donde:

- $\int^{cp} I\,(\lambda)d\lambda$: área bajo la curva del espectro de fluorescencia del compuesto.
- $\int^{ref} I\,(\lambda)d\lambda$: área bajo la curva del espectro de fluorescencia del patrón de referencia.
- $Abs_{ref}^{\lambda exc}$: valor de la absorbancia en el máximo de excitación para el patrón.
- $Abs_{cp}^{\lambda exc}$: valor de la absorbancia en el máximo de excitación para el compuesto.
- n_{cp}^2: índice de refracción del disolvente donde se ha disuelto el compuesto.
- n_{ref}^2: índice de refracción del disolvente donde se ha disuelto el patrón de referencia.
- Φ_F^{ref}: rendimiento cuántico de fluorescencia del patrón de referencia.

El registro de los **tiempos de vida media (τ)** se llevó a cabo con un sistema de detección consistente en un fotomultiplicador (S900, *Single Photon Photomultiplier Detection System*), con un sistema de excitación basado en un láser diodo pulsado del rango de picosegundos (PDL 800-B) y con LEDs de distintas longitudes de onda, de Edinburgh. Se registraron después de los espectros de emisión fluorescente, con las mismas disoluciones y en las mismas cubetas.

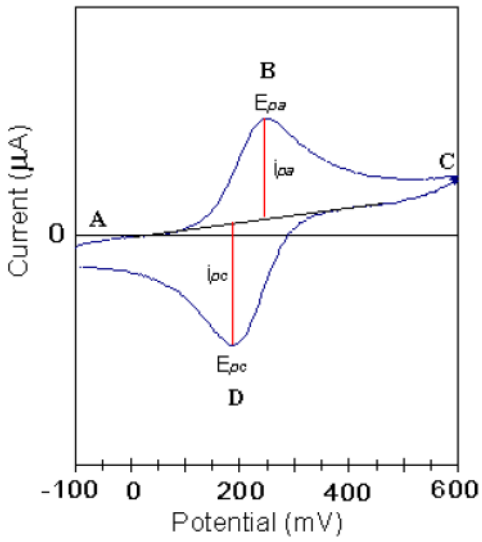
5.5.9.3. Electroquímica: Voltametría Cíclica (CV).

La voltametría cíclica (CV) se basa en el registro de la corriente eléctrica generada por un par de electrodos en función del potencial existente entre ambos. En estos experimentos el potencial está sujeto a una variación continua y lineal en función del tiempo, cuya velocidad se denomina velocidad de barrido. Una de las principales características es que el barrido de potenciales es cíclico, es decir, el sentido del potencial se invierte a un determinado valor hasta alcanzar el valor inicial del potencial en sentido opuesto, por lo que la especie generada tras el proceso de transferencia electrónica en el barrido directo, puede ser confirmada en el barrido inverso. Cuando el valor del potencial aplicado se aproxima al potencial redox de la muestra, se genera una corriente neta que se incrementa de manera exponencial hasta alcanzar un máximo (punto B, Figura 36), donde el potencial aplicado es capaz de oxidar/reducir cualquier molécula que llegue por difusión a los electrodos. Una vez se ha alcanzado el valor de

potencial máximo, el barrido se realiza en sentido inverso (punto C), la corriente que se registra decae hasta que se alcanza de nuevo el potencial redox. A partir de aquí se produce una transformación de la especie cargada a la especie neutra de partida, generándose una corriente igual en magnitud a la del primer barrido aunque de signo contrario, y si el proceso es reversible, se obtendrá una respuesta en forma de pico invertido con respecto al obtenido en el primer barrido (punto D). El barrido de potencial se puede realizar en sentido positivo (oxidación) o en sentido negativo (reducción).

Los parámetros más importantes en un voltamogram cíclico son los picos asociados a densidad de corriente positiva (potencial de pico anódico, E_{pa}, Figura 37) que revelan procesos de oxidación, y los picos de densidad negativa (potencial de pico catódico, E_{pc}), que revelan procesos de reducción. Cuando la intensidad de un pico catódico (i_{pc}) es igual a la intensidad del correspondiente pico anódico (i_{pa}) se habla de un proceso totalmente reversible. El potencial de semionda ($E_{1/2}$) está centrado entre E_{pa} y E_{pc}.

Figura 36. *Ejemplo de voltamograma cíclico genérico.*



Para llevar a cabo el proceso experimental, se necesitan tres electrodos:

1) **Electrodo de trabajo:** donde tiene lugar las reacciones de interés y está constituido de un material inerte. Por lo general, se trata de pequeños discos planos de un conductor inerte como Pt, Au o carbono vitrificado que se introducen a presión en una varilla de material inerte como el teflón (Figura 26). En este caso se empleó un electrodo de Pt.
2) **Electrodo de referencia:** de potencial conocido, generalmente se emplea el electrodo de calomelanos o el electrodo de Ag/AgCl para medir la diferencia de potencial con el electrodo de trabajo. Se empleó el electrodo de Ag/AgCl.

3) **Electrodo auxiliar o contraelectrodo**: se emplea un alambre de Pt. La corriente de la celda pasa entre el electrodo de trabajo y el alambre de Pt.

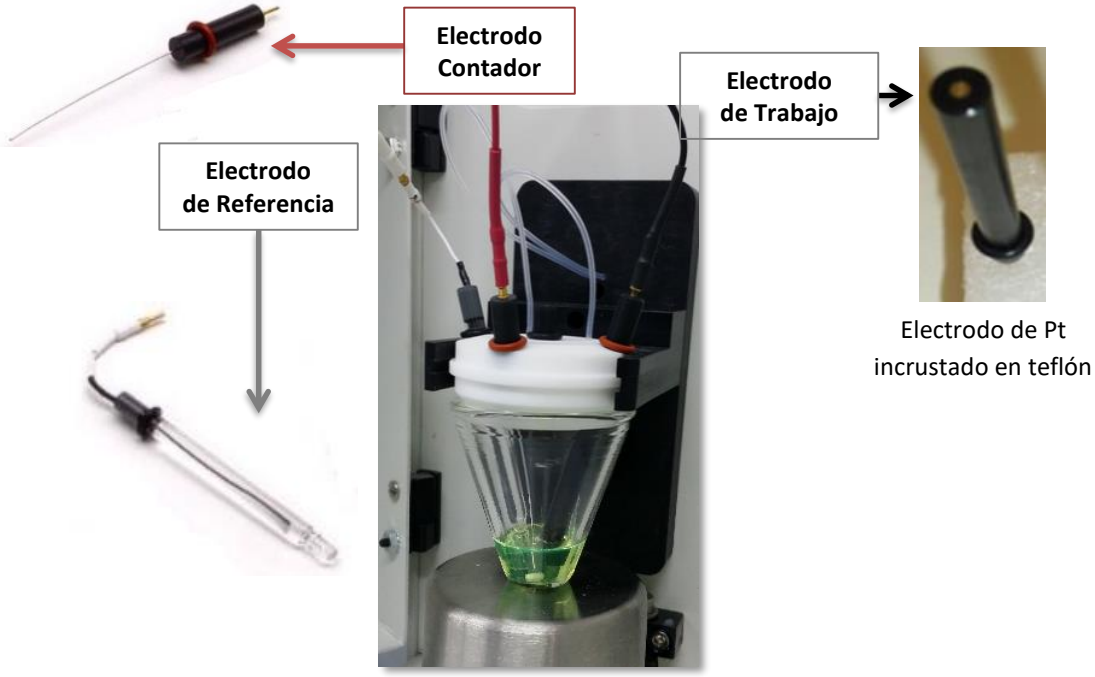
Los electrodos deben estar inmersos en la disolución sin tocarse y sin tocar las paredes. Por otra parte, los terminales de los tres electrodos son conectados a un potenciostato que controla el potencial del electrodo de trabajo y mide la corriente resultante. El barrido de potencial se realiza sobre un intervalo restringido por el tipo de disolvente, que en este caso es CH_2Cl_2 y las especies electroactivas dentro del intervalo ± 2.0 V.

Como electrolito de fondo se utilizó una disolución 0,1 M de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (Bu_4NPF_6) en diclorometano. El electrolito de fondo se añade para evitar corrientes de migración debido al movimiento de partículas cargadas en el campo eléctrico, y asegurar la conductividad.

Una vez preparado el montaje (Figura 37), la disolución con el electrolito de fondo se purga con argón para evitar la presencia de humedad y oxígeno que pueden enmascarar la oxidación propia del compuesto. Para ello, se hace pasar previamente el argón a través de un circuito en el que se deshidrata (gracias a la presencia de un depósito de NaOH) y se satura posteriormente con CH_2Cl_2 (en general, con el disolvente seleccionado), para evitar un posible arrastre del disolvente de la disolución electroquímica de interés. Tras esto se midió la respuesta del electrolito de fondo en ausencia de la muestra para poder diferenciar los procesos propios de la muestra problema de los que no lo son. A continuación, se introduce una pequeña cantidad de muestra (del orden de 2 mg) y se comienza con las medidas de voltametría cíclica.

Los datos electroquímicos obtenidos se registraron en el potenciostato EC Epsilon y se empleó la celda BASi C-3 Cell Stand (Figura 37). Como procedimiento de limpieza, antes de cada experimento, el electrodo de trabajo se pulió con papel de lija y a continuación con una suspensión de alúmina sobre tela.

Figura 37. *Ejemplo de celda electroquímica empleada en voltametría cíclica (CV).*



Una vez registrados los voltamogramas cíclicos, para obtener los valores de los orbitales HOMO y LUMO y el *band gap* electroquímico, se deben de tener en cuenta la reversibilidad o irreversibilidad de los procesos de oxidación y reducción.

✓ *Proceso reversible o cuasi-reversible:*

- Potencial de semionda oxidación ($E_{1/2}$Ox): $E_{1/2}\,\mathrm{Ox} = = \frac{\mathrm{Epa+Epc}}{2}$
- Potencial de semionda reducción ($E_{1/2}$Red): $E_{1/2}\,\mathrm{Red} = \frac{\mathrm{Epa+Epc}}{2}$

Para las medidas de los potenciales se emplea como patrón interno estándar el par redox Fc/Fc^+:[245, 208b]

- Potencial de semionda oxidación calibrado:

$$E_{1/2}\mathrm{Ox}\ (Fc/Fc^+) = E_{1/2}\,\mathrm{Ox} - 0{,}45$$

- Potencial de semionda reducción calibrado:

$$E_{1/2}\mathrm{Red}\ (Fc/Fc^+) = E_{1/2}\,\mathrm{Red} - 0{,}45$$

- Orbital HOMO: $E_{HOMO} = -\,(E_{1/2}\,\mathrm{Ox} + 4{,}8)$
- Orbital LUMO: $E_{LUMO} = -\,(E_{1/2}\,\mathrm{Red} + 4{,}8)$

245 Tao, T.; Ma, B.-B.; Peng, Y.-P.; Wang, X.-X.; Huang, W.; You, X.-Z. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8669.

- *Band gap* electrónico: $E_{gap} = |E_{HOMO} - E_{LUMO}|$

✓ *Proceso irreversible:*[212c]

- Potencial de oxidación (E_{Ox}): $E_{Ox} = E_p$ (potencial pico ventana oxidación)
- Potencial de reducción (E_{red}): $E_{red} = E_p$ (potencial pico ventana reducción)

Para las medidas de los potenciales se emplea como patrón interno estándar el par redox Fc/Fc^+:[239]

- Potencial de oxidación calibrado: E_{Ox} (Fc/Fc^+) = $E_{Ox} - 0,45$
- Potencial de reducción calibrado: E_{Red} (Fc/Fc^+) = $E_{Red} - 0,45$
- Orbital HOMO: $E_{HOMO} = -(E_{Ox} + 4,8)$
- Orbital LUMO: $E_{LUMO} = -(E_{Red} + 4,8)$
- *Band gap* electrónico: $E_{gap} = |E_{HOMO} - E_{LUMO}|$

5.5.9.4. Cálculos químico-cuánticos: Métodos DFT.

Para llevar a cabo los cálculos DFT se ha empleado el programa Gaussian09.[246] En primer lugar se han optimizado las geometrías moleculares de las familias D-π-A-π-D y D-π-A-π-A a nivel B3LYP/631G** tanto del estado fundamental (S_0) como del primer estado excitado (S_1), siendo la transición vertical $S_0 \rightarrow S_1$ la que presenta mayor fuerza de oscilador, estando esencialmente asociada a una transición monoelectrónica HOMO-LUMO. Por otra parte, para la visualización de los resultados de la estructura atómica y molecular, se empleó el programa Molekel 4.3.[247]

246 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, *Gaussian 2009*, *Revision E.01,* GAUSSIAN INC, Wallingford CT (2009).

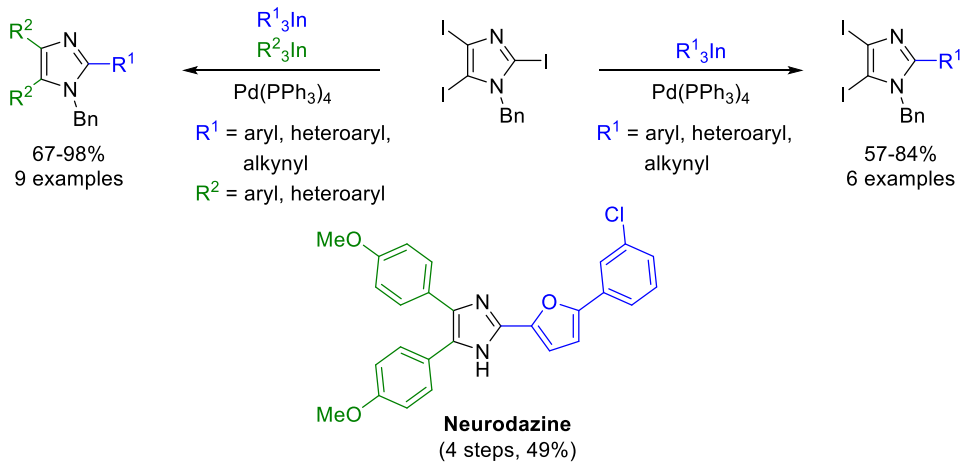
247 Portmann, S.; Lüthi, H. P. *Chimia* **2000**, *54*, 766.

Capítulo 6

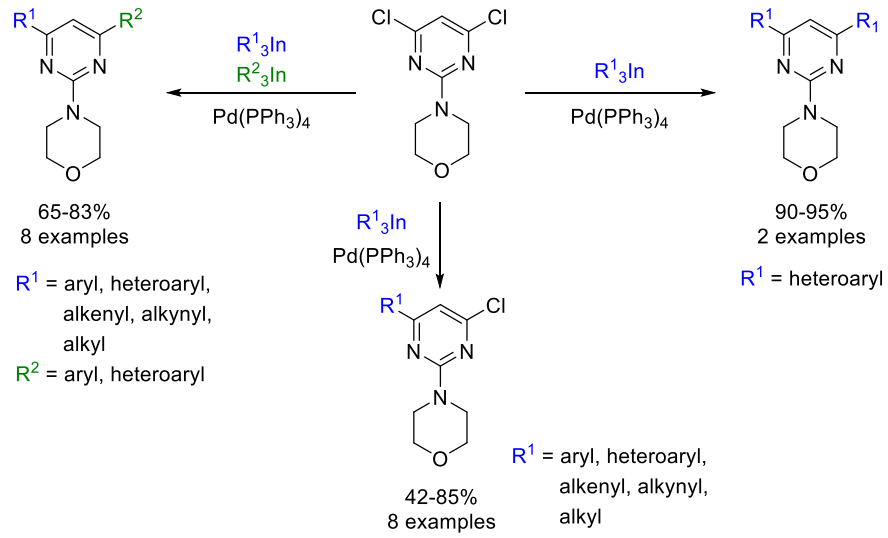
Conclusiones generales

Overall, along this Doctoral Thesis, triorganoindium compunds (R_3In) have been shown as useful reagents for the synthesis of substituted imidazoles and pyrimidines by palladium-catalyzed cross-coupling reactions with the corresponding halogenated aromatic heterocyclic compounds. This methodology allowed the synthesis of biologically active compounds and novel π-conjugated push-pull systems. The optical and electrochemical properties of these systems were also measured. These three chapters are listed bellow:

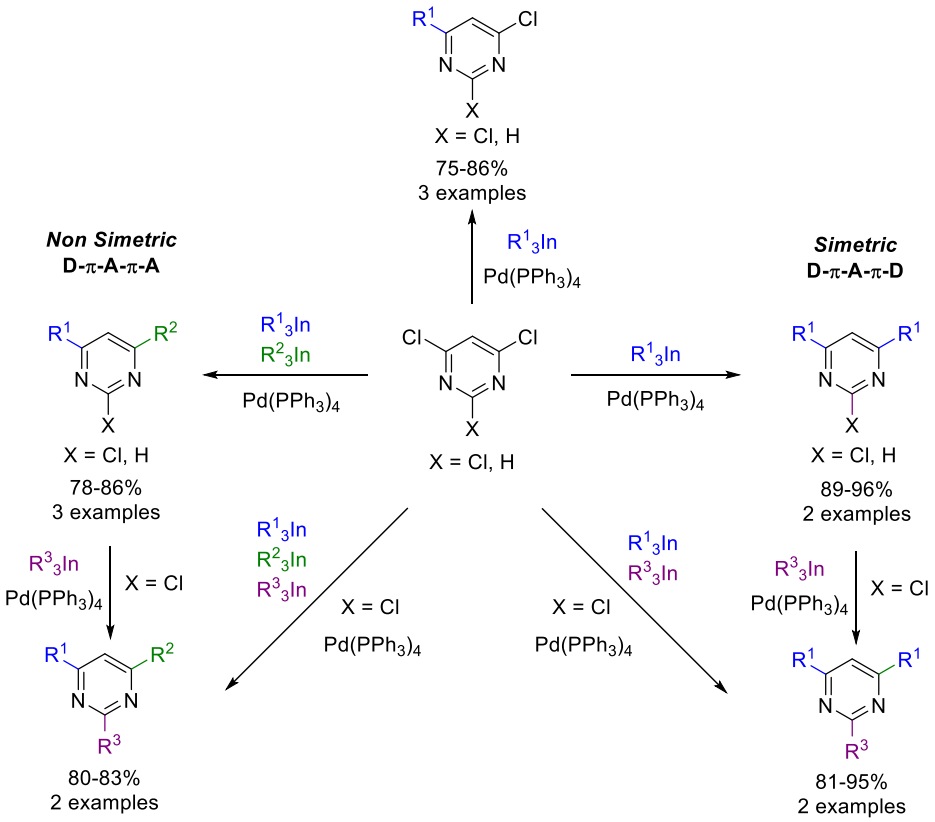
- An efficient approach to substituted imidazoles has been achieved by selective and sequential palladium-catalyzed cross-coupling reactions of triorganoindium reagents with *N*-benzyl-2,4,5-triiodoimidazole. This methodology was applied to the synthesis of the bioactive compound Neurodazine. This research was published in The Journal of Organic Chemistry (*J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 9586-9593).



- The synthesis of novel substituted pyrimidines of pharmacological interest furnished with aryl, heteroaryl, alkyl, alkenyl and alkynyl groups at C4 and C6 positions and bearing a *N*-morpholino group at C2 position has been achieved. Triorganoindium reagents show high reactivity in selective and sequential cross-coupling reactions with high atom economy. This research was published in the journal of Organic & Biomolecular Chemistry (*Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9045-9051)

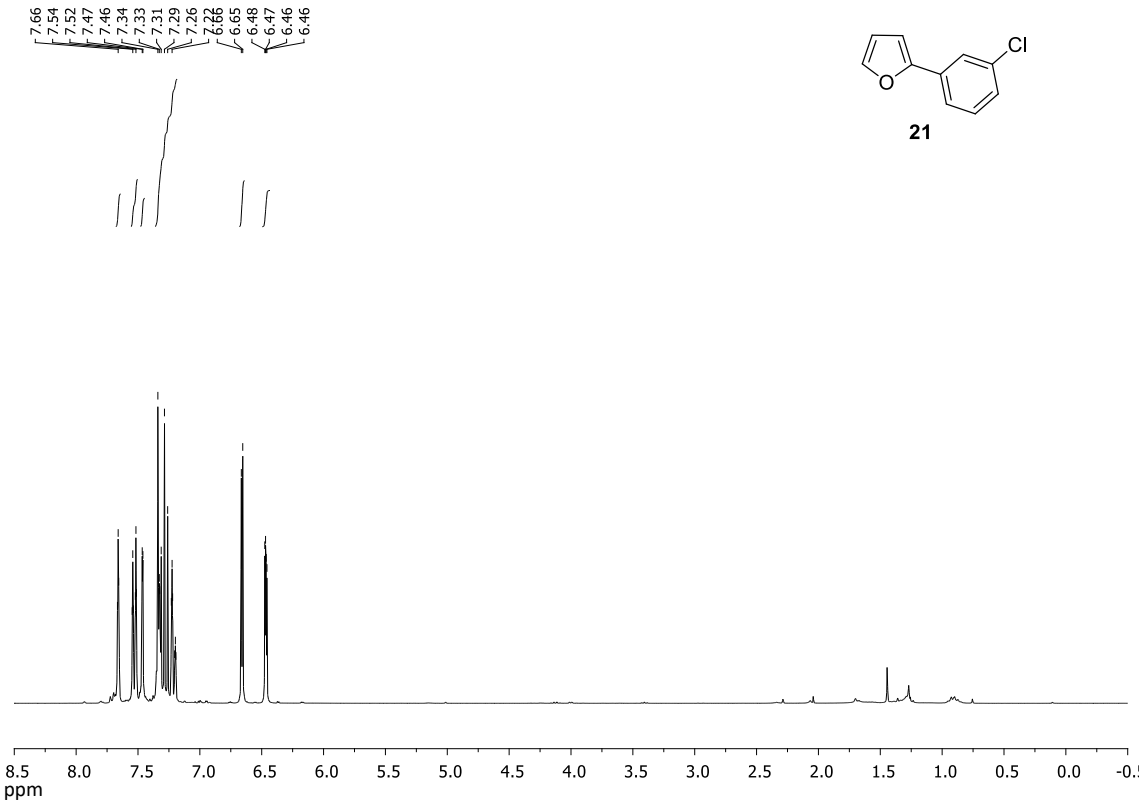


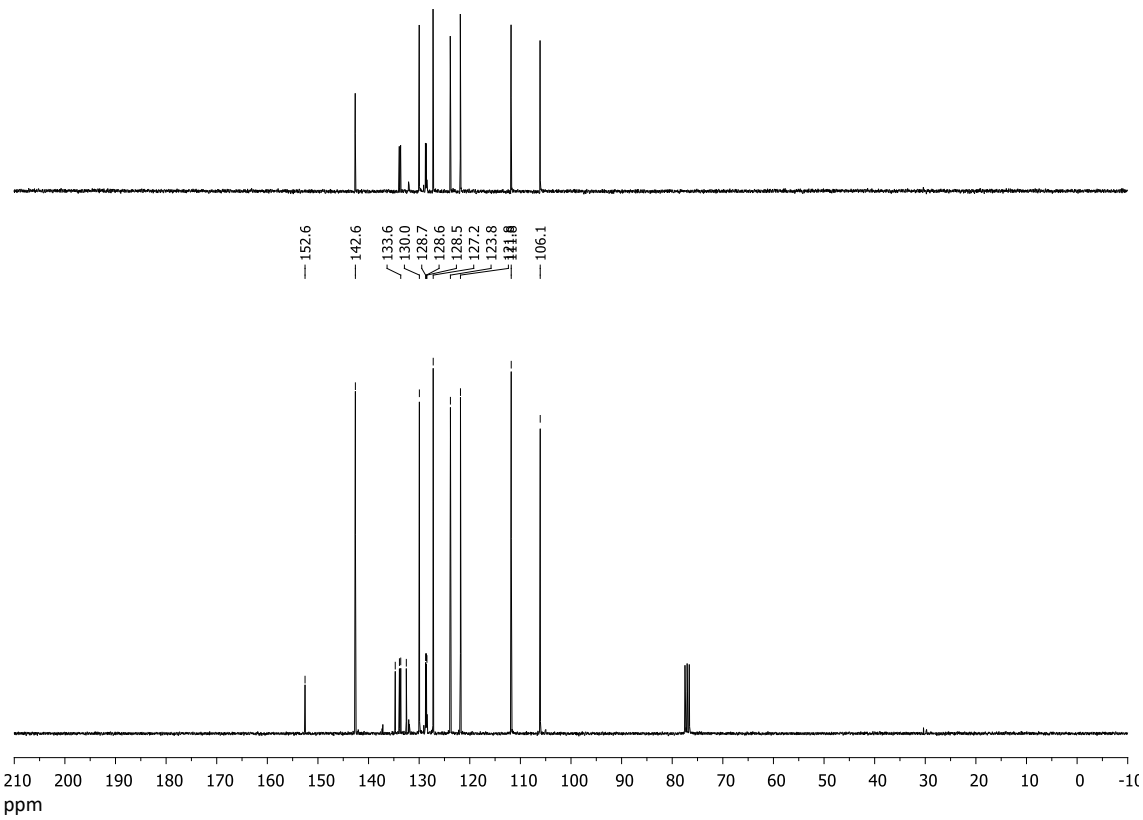
- A new series of donor-acceptor-acceptor (D-π-A-π-A) and donor-acceptor-donor (D-π-A-π-D) compounds based on pyrimidine core, combining a 4-diphenylaminophenyl donor unit (D) and 2-thiophenyldicyanovinylene as additional electron-aceptor with various electron-acceptor and electron-donor units through the pyrimidine core at C2 position have been synthetized and characterized by electrochemical and optical properties. The synthesis involved site-selective palladium cross-coupling reactions of chloropyrimidines with triorganoindium reagents affording 2,4,6-trisubstituted pyrimidines. A manuscript with this research is in preparation.

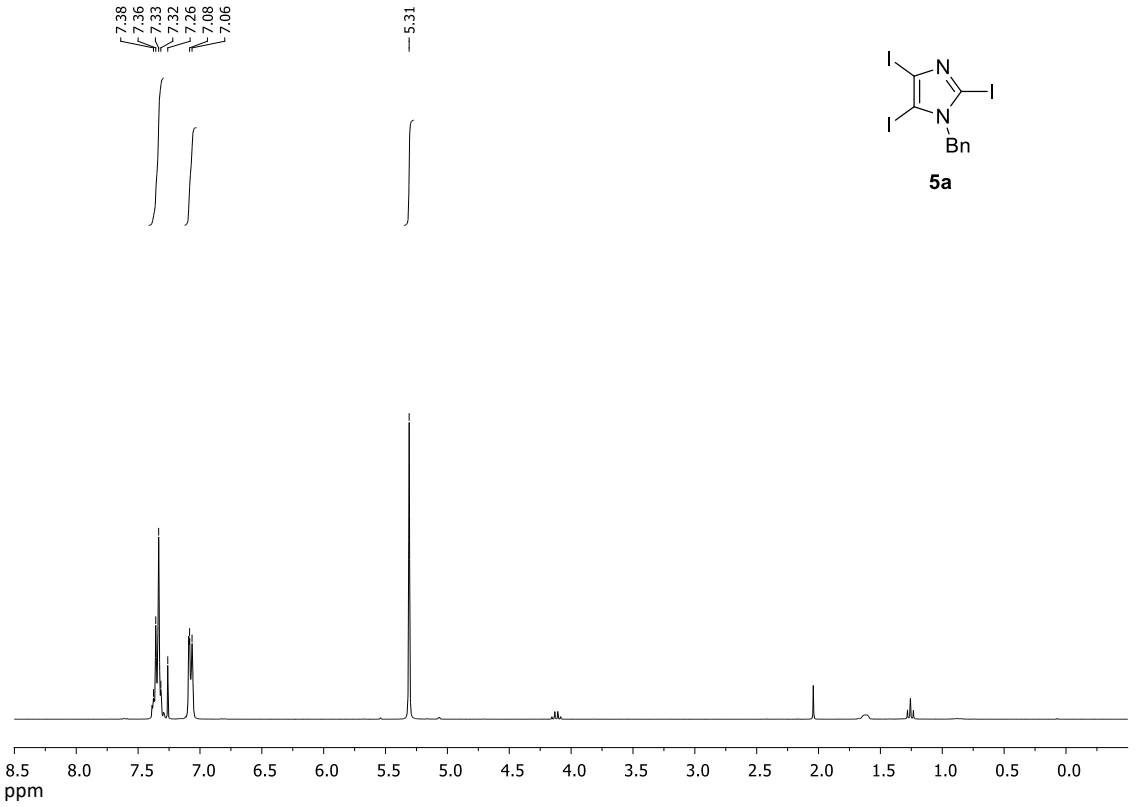


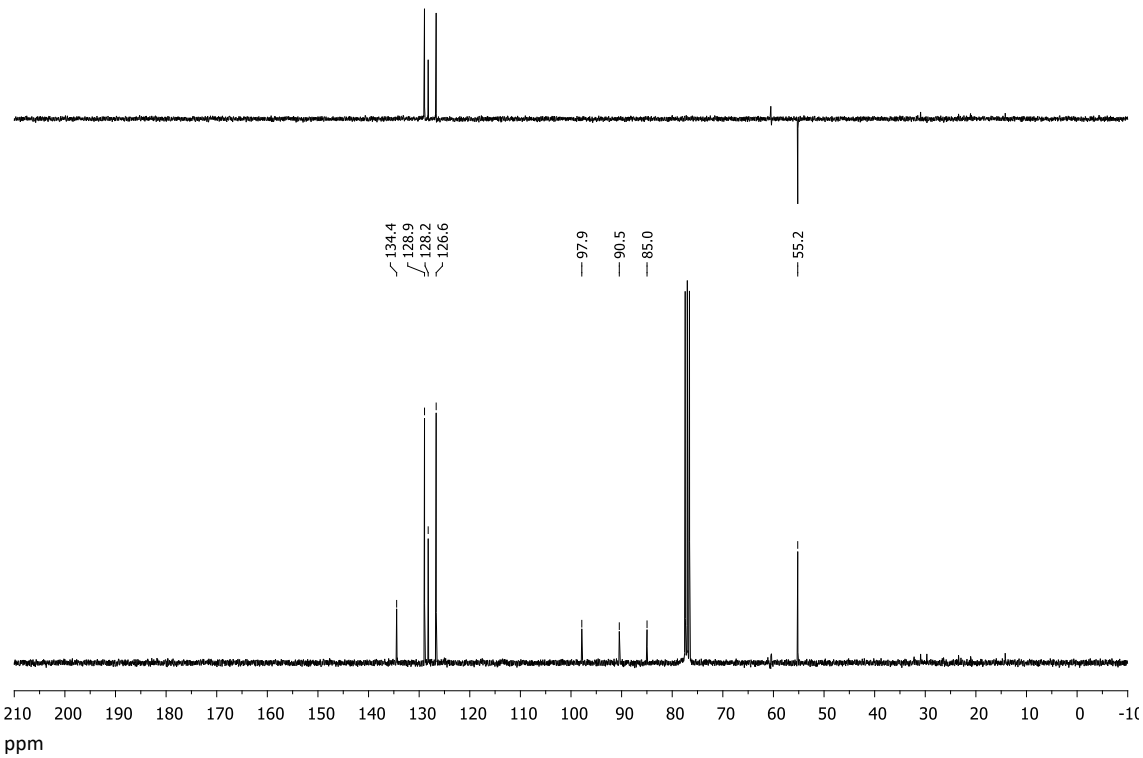
Anexo I

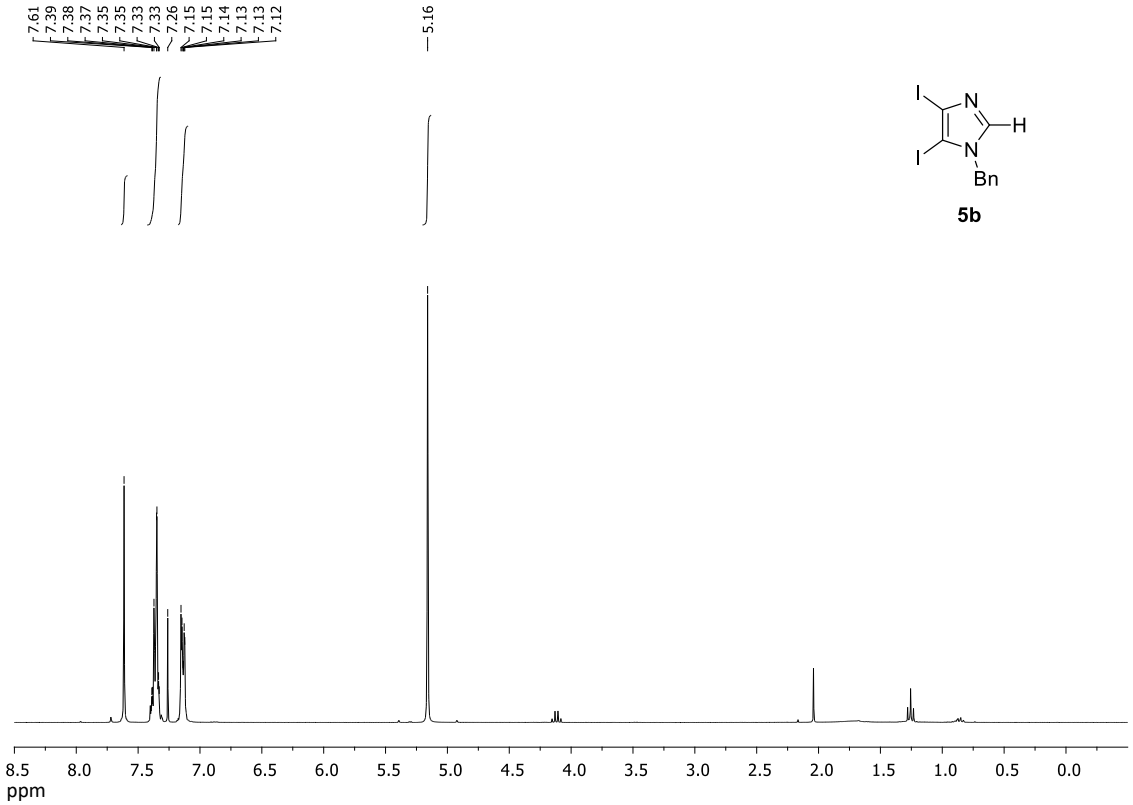
Espectros de RMN.

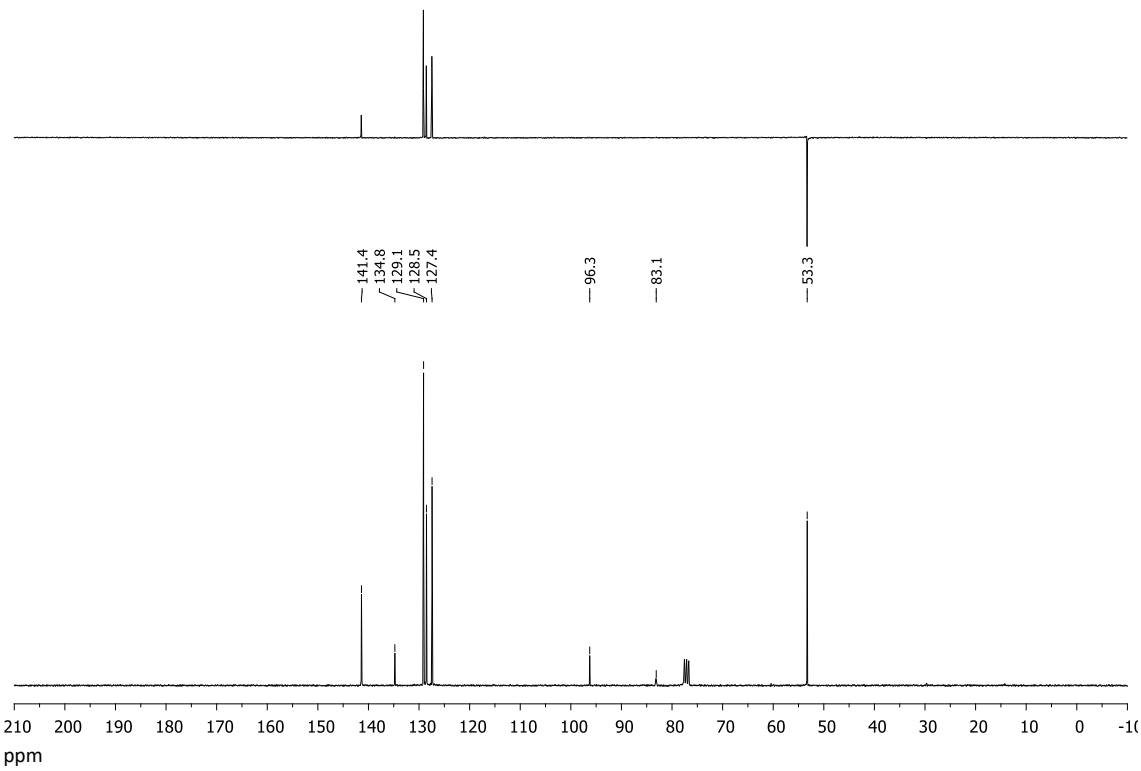

7.66
7.54
7.52
7.47
7.46
7.34
7.33
7.31
7.29
7.26
6.65
6.48
6.47
6.46
6.46
Cl
O
21
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

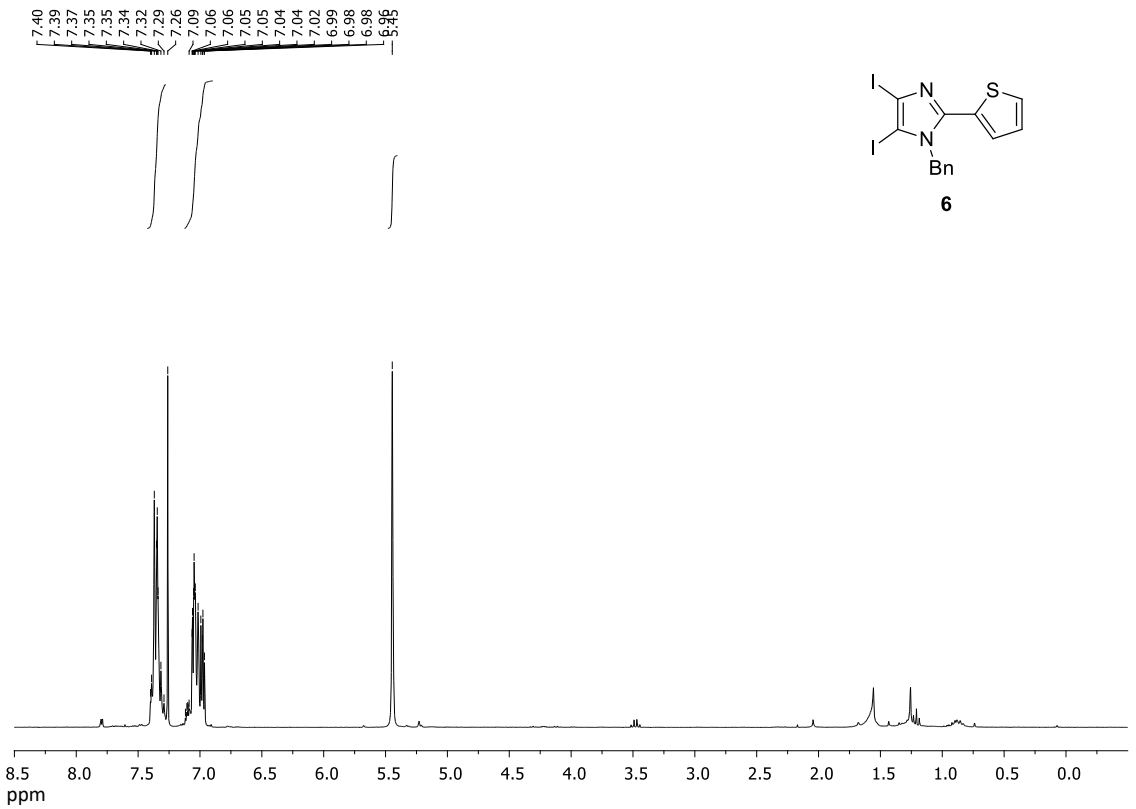

152.6
142.6
133.6
130.0
128.7
128.6
128.5
127.2
123.8
106.1
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

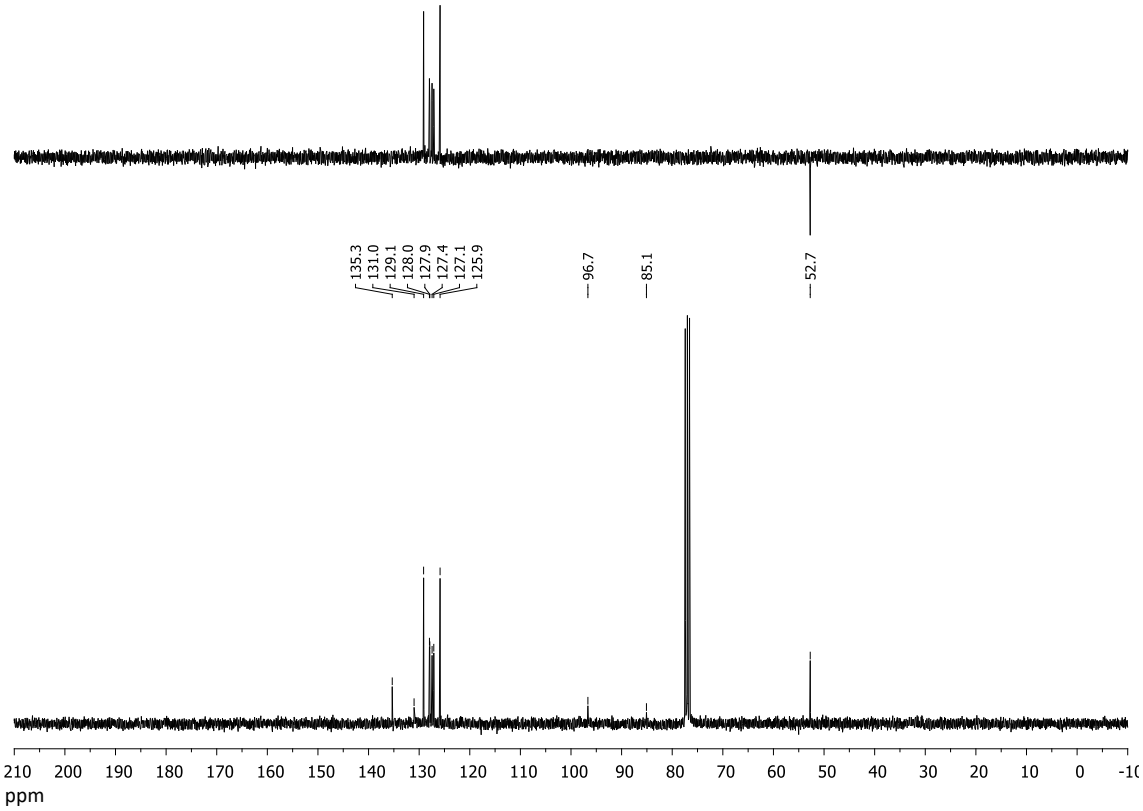

7.38
7.36
7.33
7.32
7.26
7.08
7.06
5.31
I
N
I
I
N
Bn
5a
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

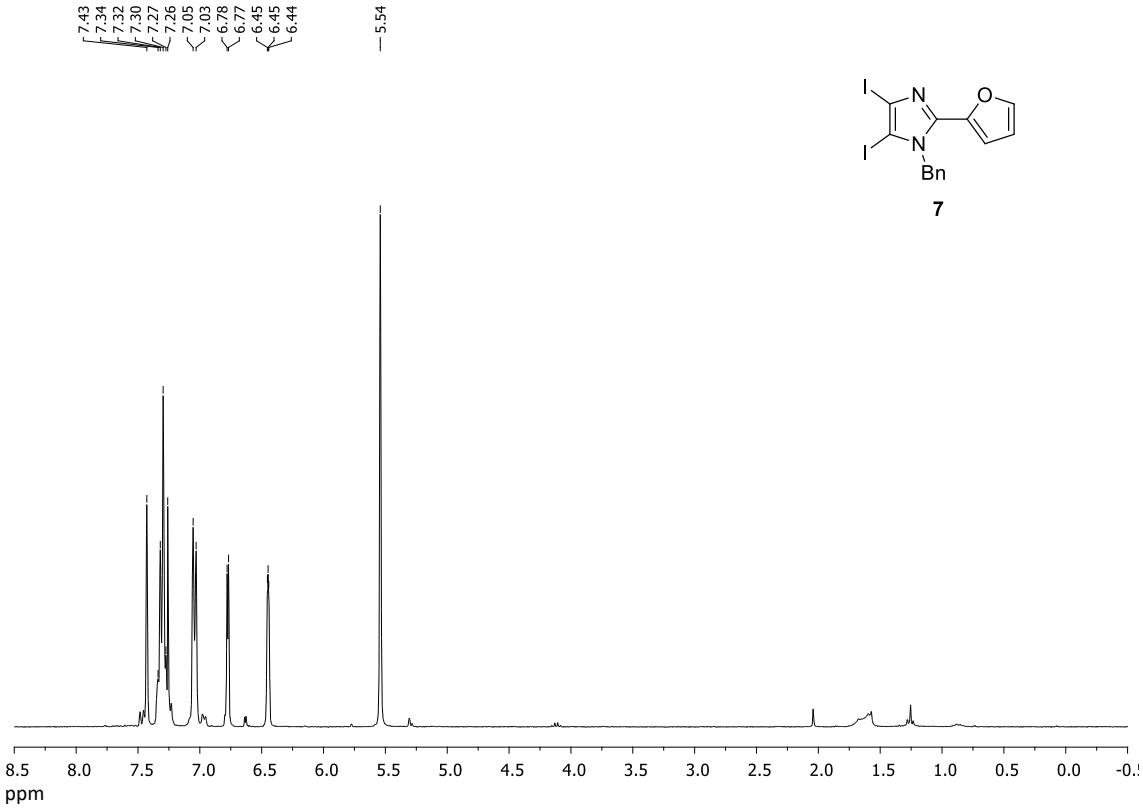

134.4
128.9
128.2
126.6
97.9
90.5
85.0
55.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
ppm

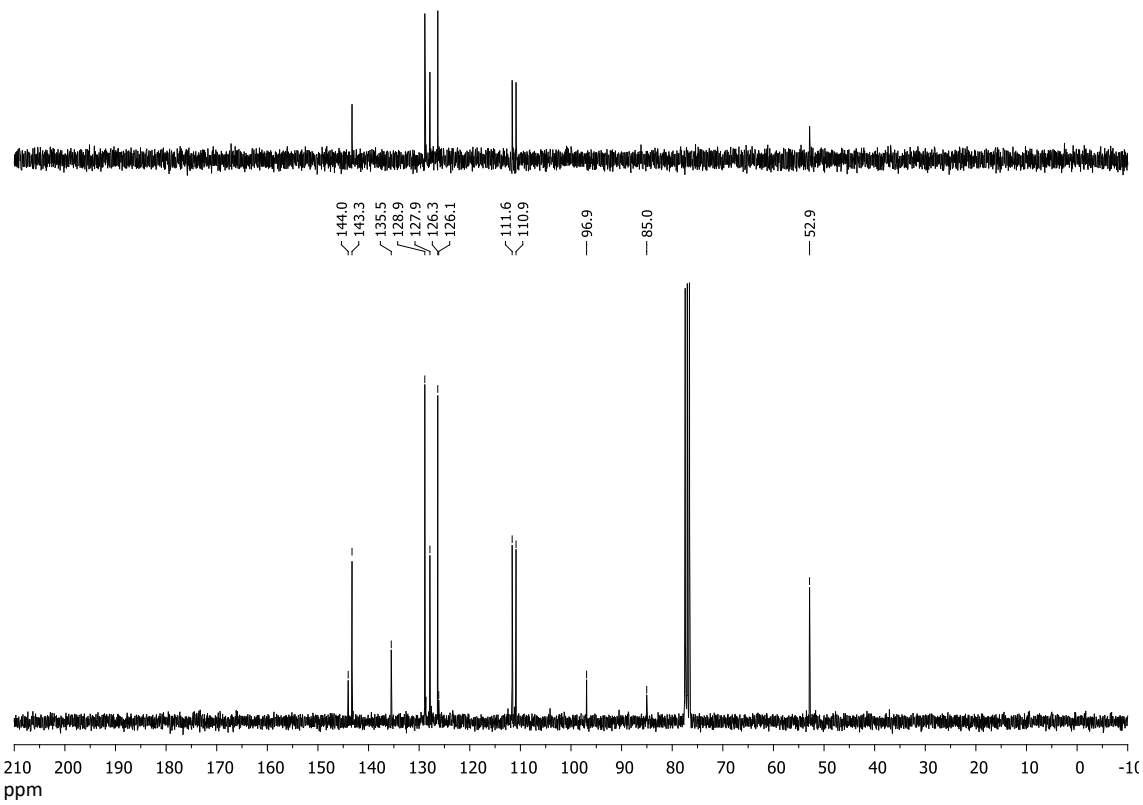

7.61
7.39
7.38
7.37
7.35
7.35
7.33
7.33
7.26
7.15
7.15
7.14
7.13
7.13
7.12
5.16
I
N
H
I
N
Bn
5b
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

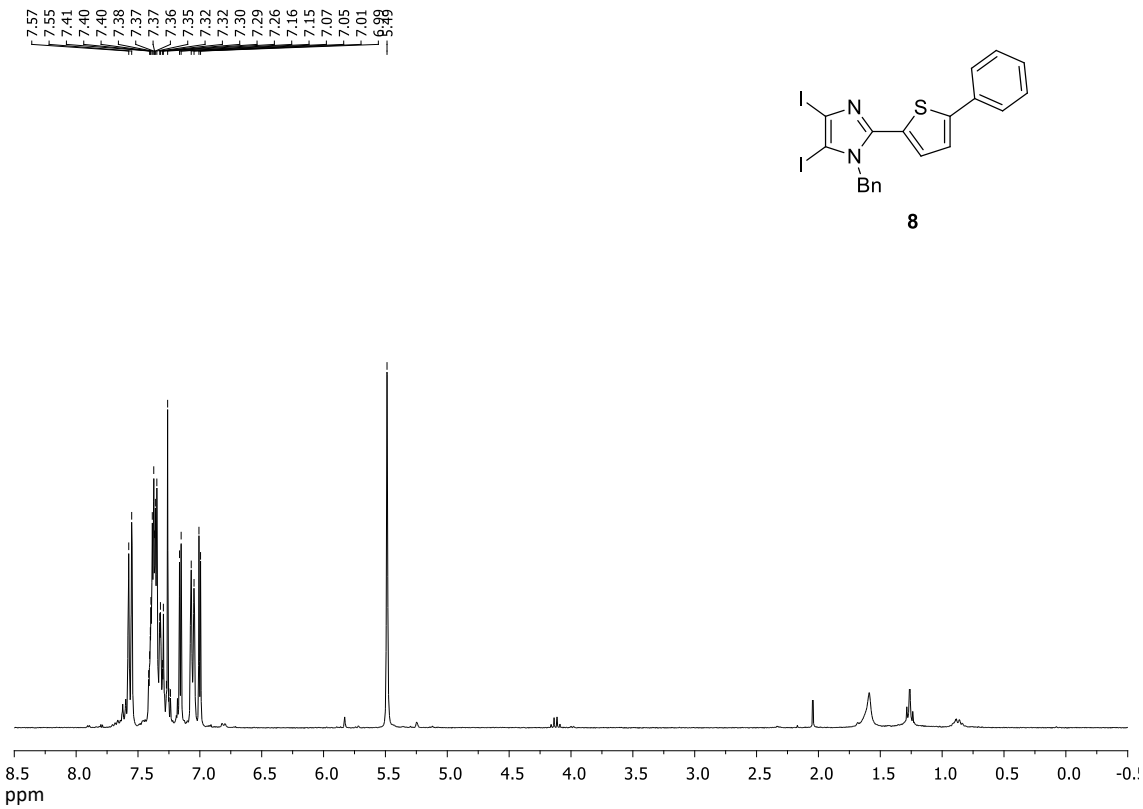

141.4
134.8
129.1
128.5
127.4
96.3
83.1
53.3
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
ppm

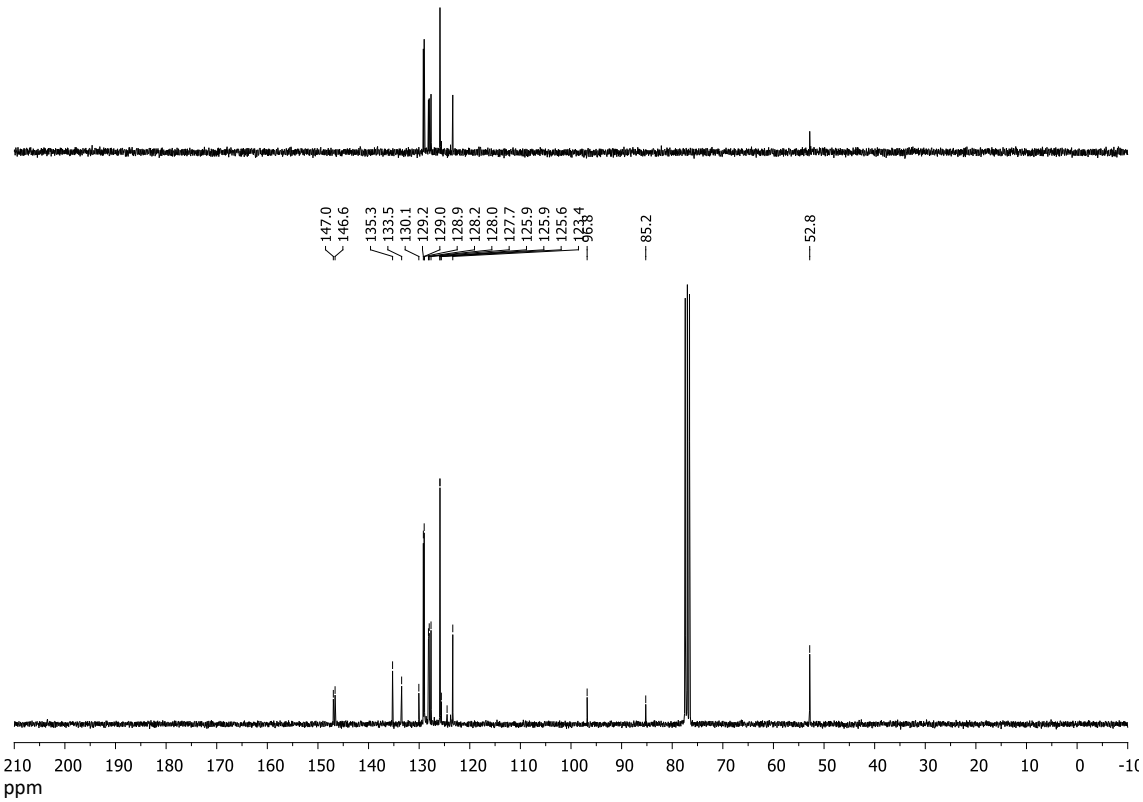

7.40
7.39
7.37
7.35
7.35
7.34
7.32
7.29
7.26
7.09
7.06
7.06
7.05
7.05
7.04
7.04
7.02
6.99
6.98
6.98
5.45
I
N
S
I
N
Bn
6
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

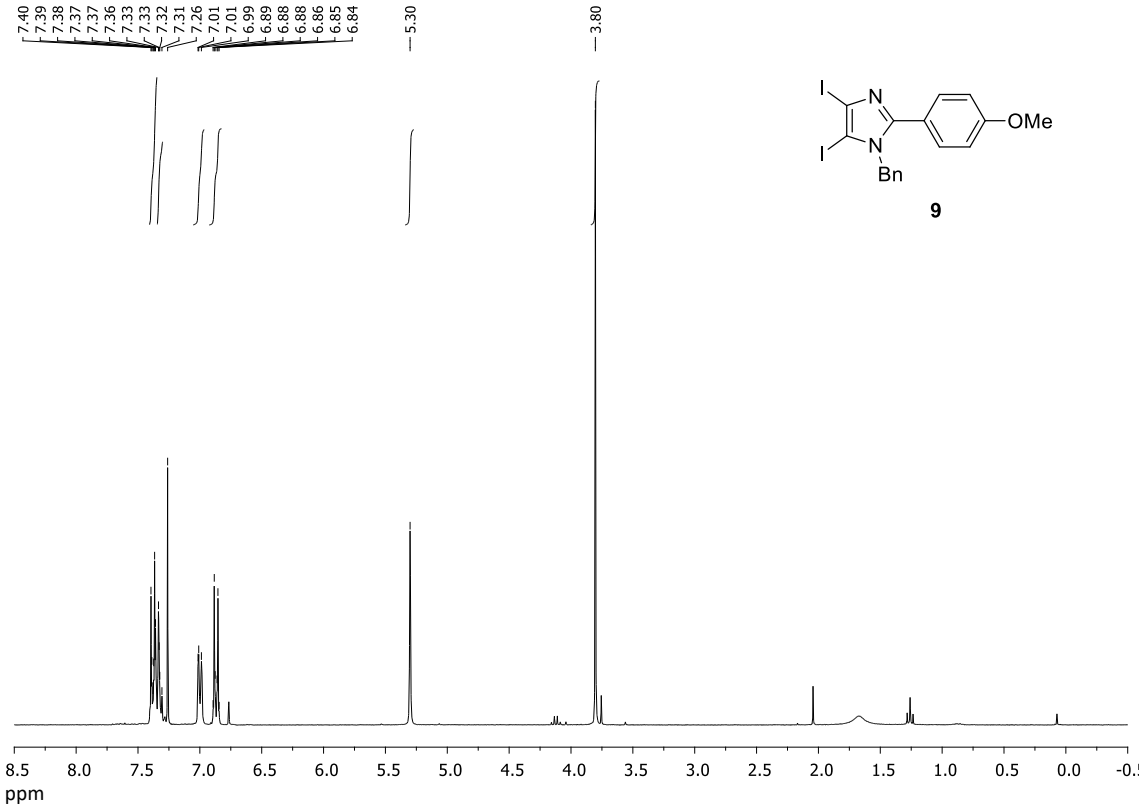

135.3
131.0
129.1
128.0
127.9
127.4
127.1
125.9
96.7
85.1
52.7
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
ppm

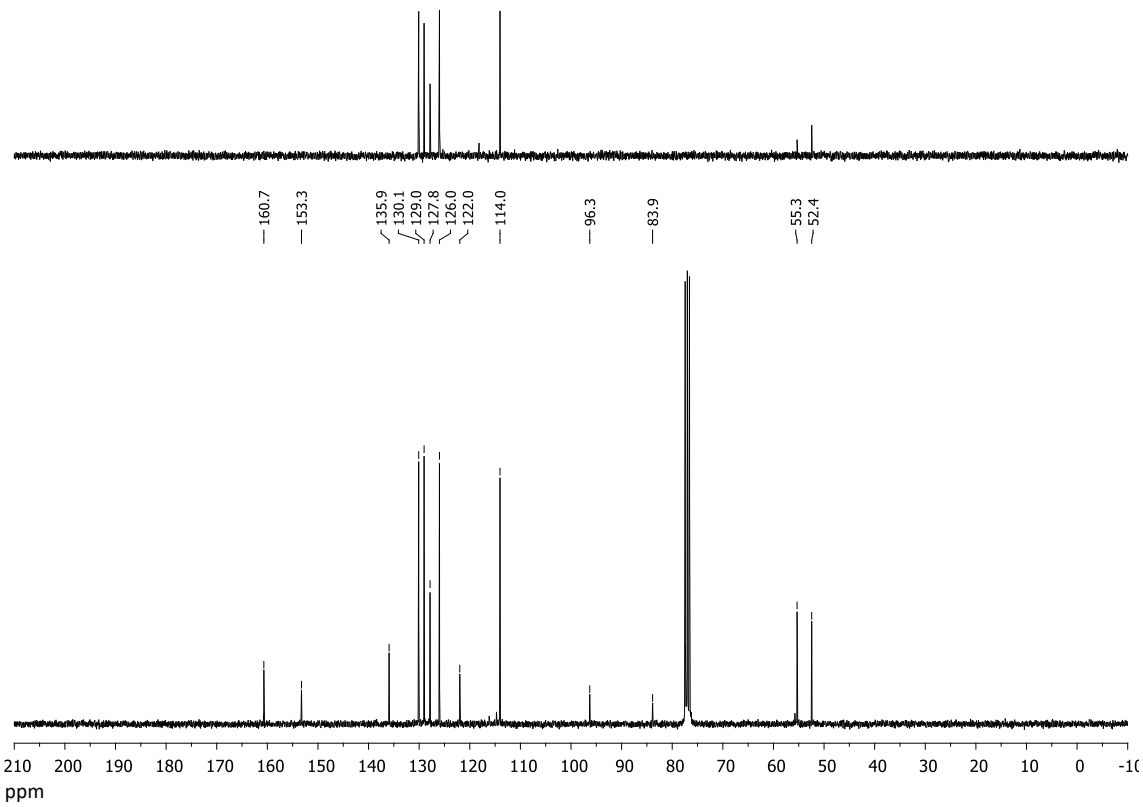

7.43
7.34
7.32
7.30
7.27
7.26
7.05
7.03
6.78
6.77
6.45
6.45
6.44
5.54
I
N
O
I
N
Bn
7
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

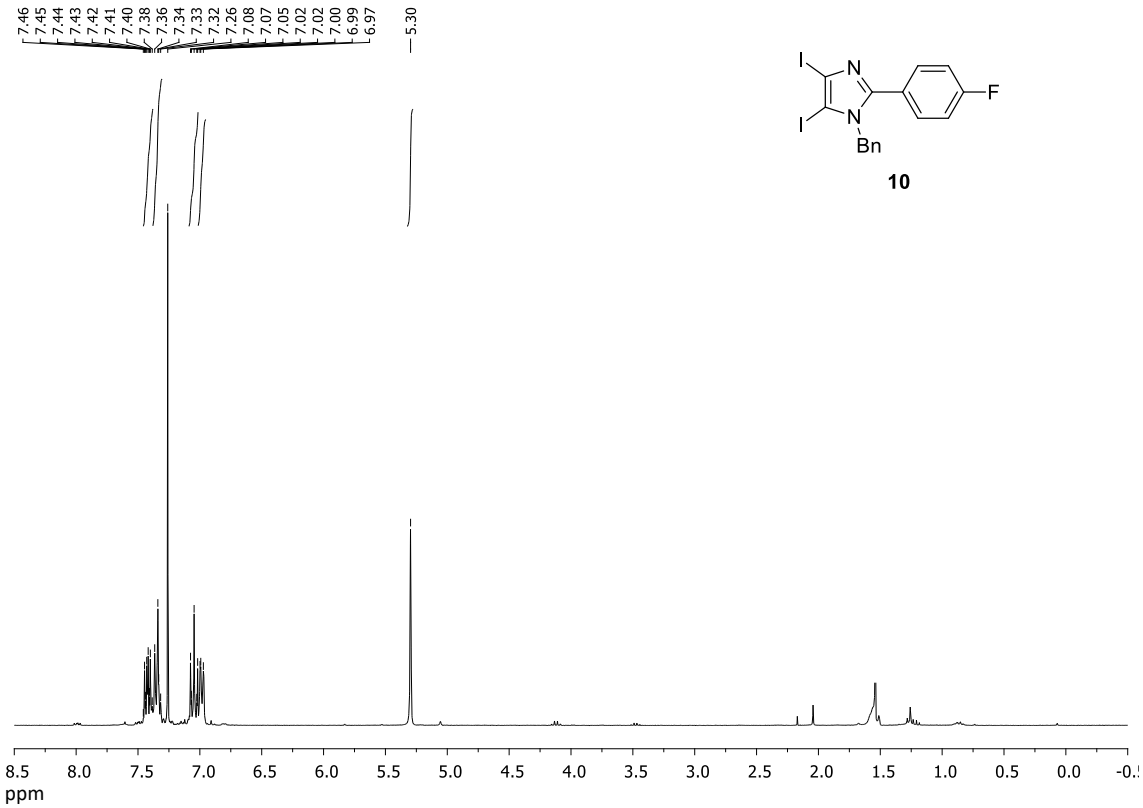

144.0
143.3
135.5
128.9
127.9
126.3
126.1
111.6
110.9
96.9
85.0
52.9
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

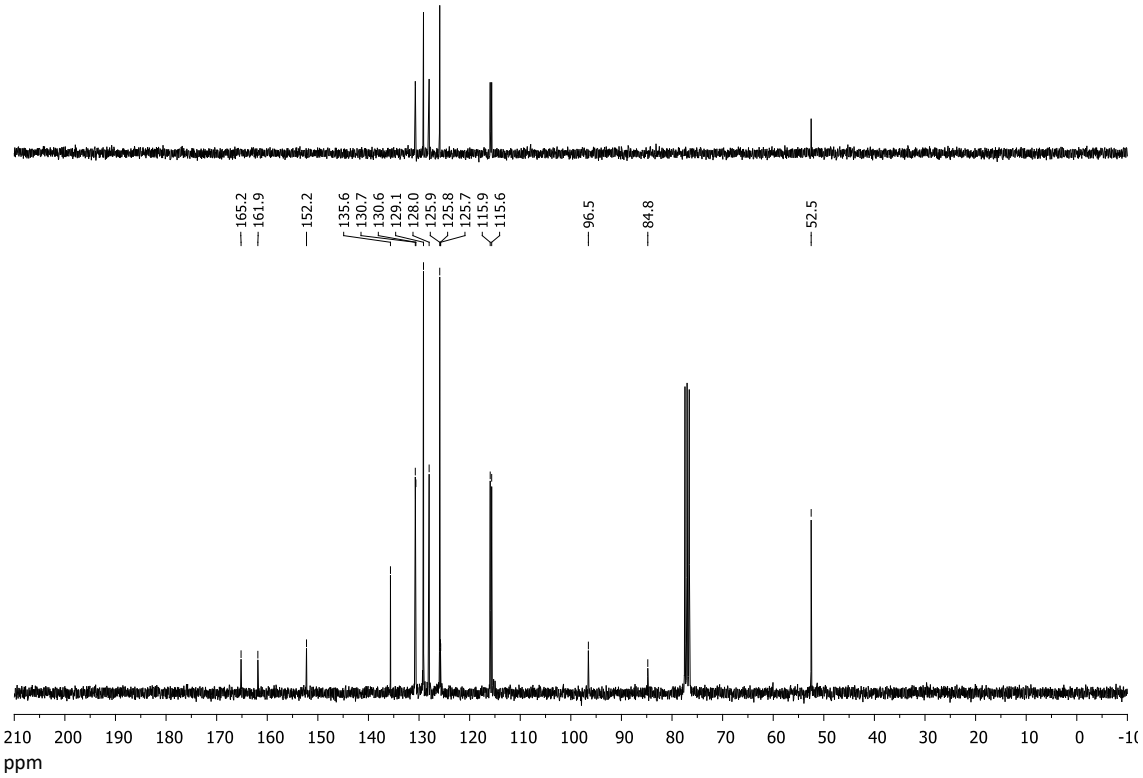

7.57
7.55
7.41
7.40
7.40
7.38
7.37
7.37
7.36
7.35
7.32
7.32
7.30
7.29
7.26
7.16
7.15
7.07
7.05
7.01
6.99
5.49
I
N
S
I
N
Bn
8
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

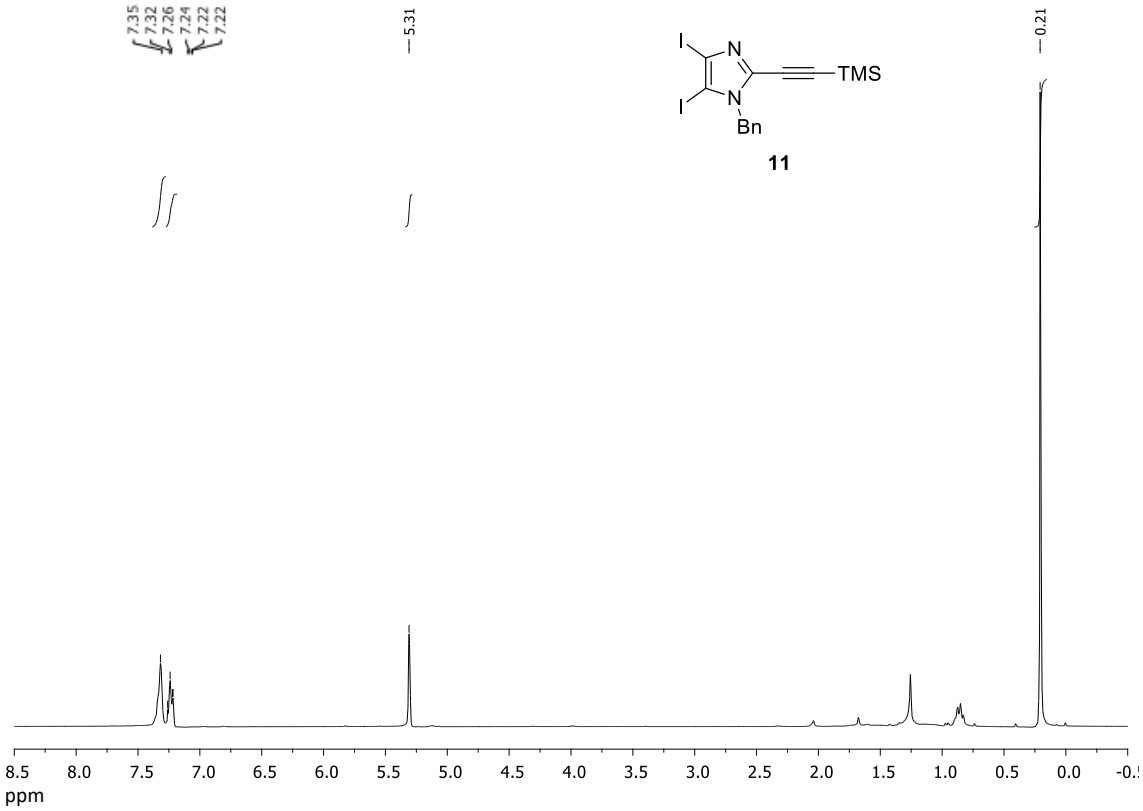

147.0
146.6
135.3
133.5
130.1
129.2
129.0
128.9
128.2
128.0
127.7
125.9
125.9
125.6
123.4
96.8
85.2
52.8
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

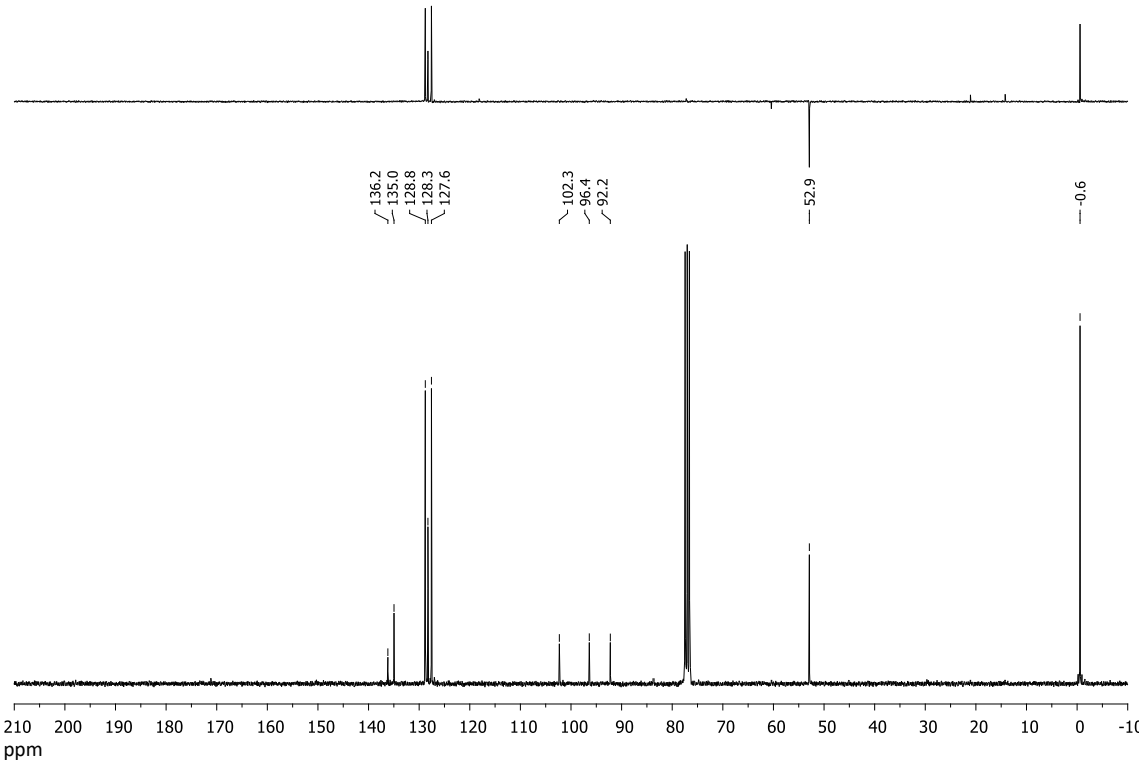

7.40
7.39
7.38
7.37
7.37
7.37
7.36
7.33
7.33
7.32
7.31
7.26
7.01
7.01
6.99
6.89
6.88
6.88
6.86
6.85
6.84
5.30
3.80
I
N
OMe
I
N
Bn
9
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

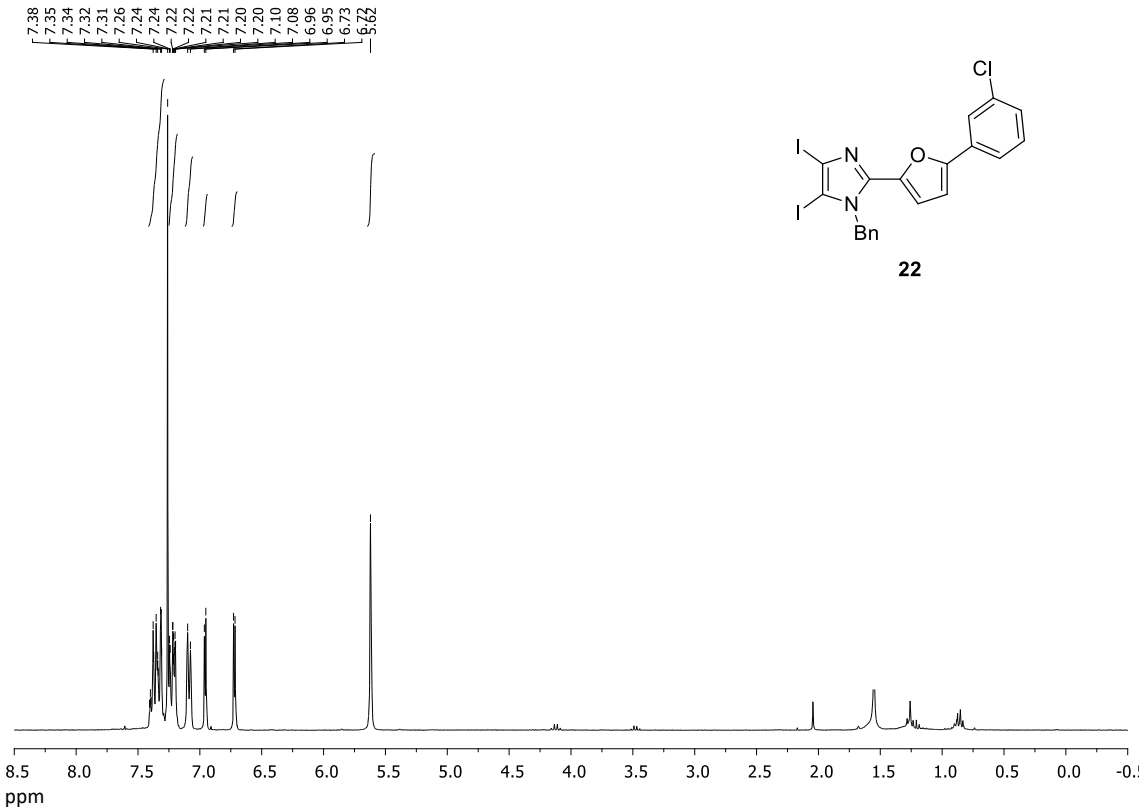

160.7
153.3
135.9
130.1
129.0
127.8
126.0
122.0
114.0
96.3
83.9
55.3
52.4
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

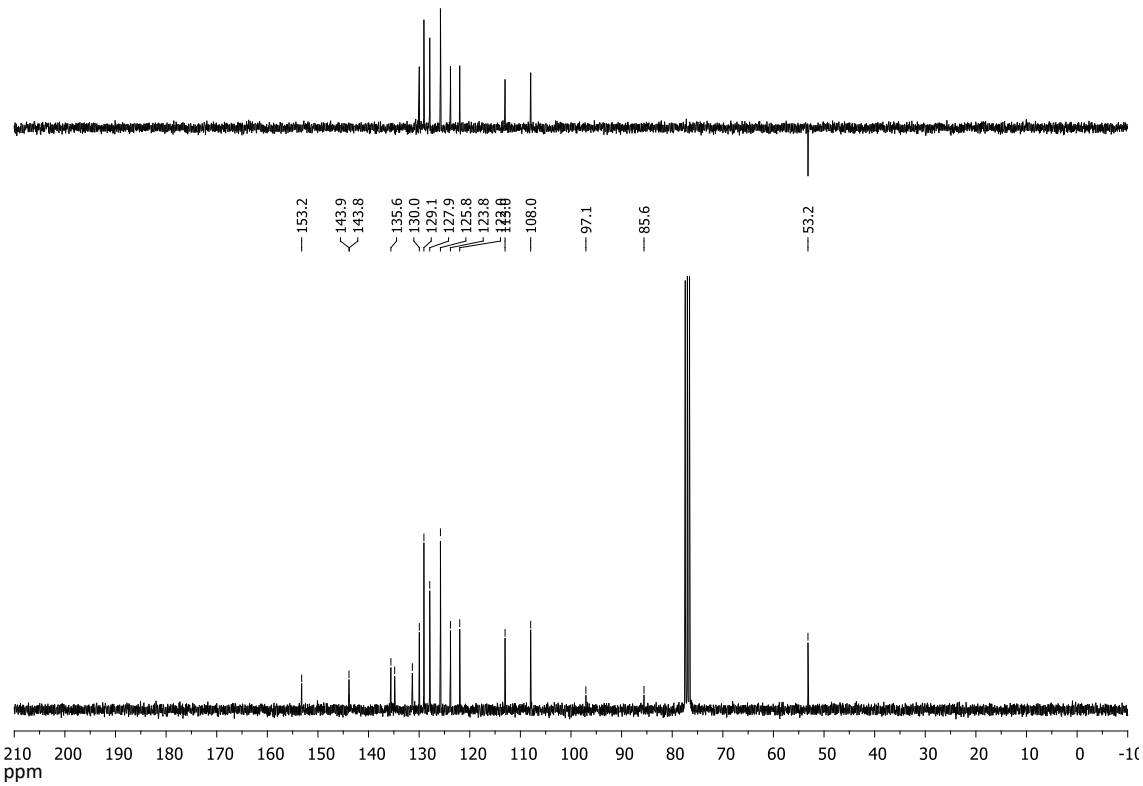

7.46
7.45
7.44
7.43
7.42
7.41
7.40
7.38
7.36
7.34
7.33
7.32
7.26
7.08
7.07
7.05
7.02
7.02
7.00
6.99
6.97
5.30
I
N
F
I
N
Bn
10
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

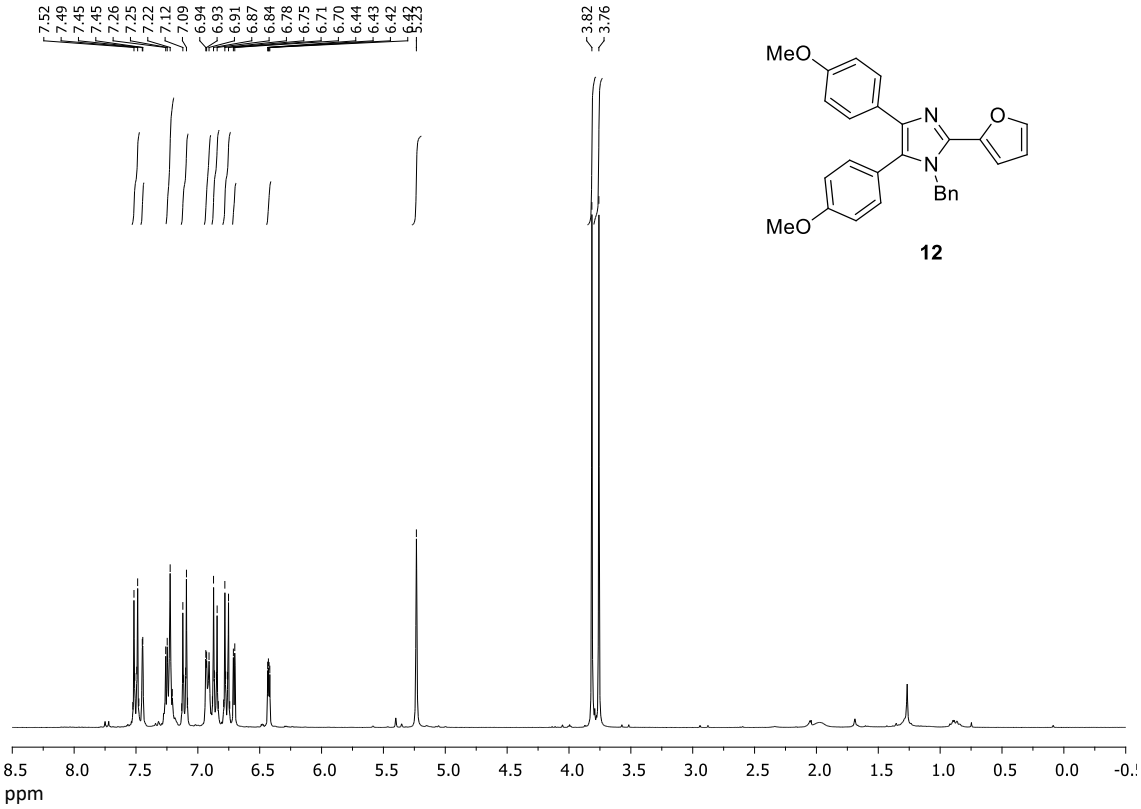

165.2
161.9
152.2
135.6
130.7
130.6
129.1
128.0
125.9
125.8
125.7
115.9
115.6
96.5
84.8
52.5
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

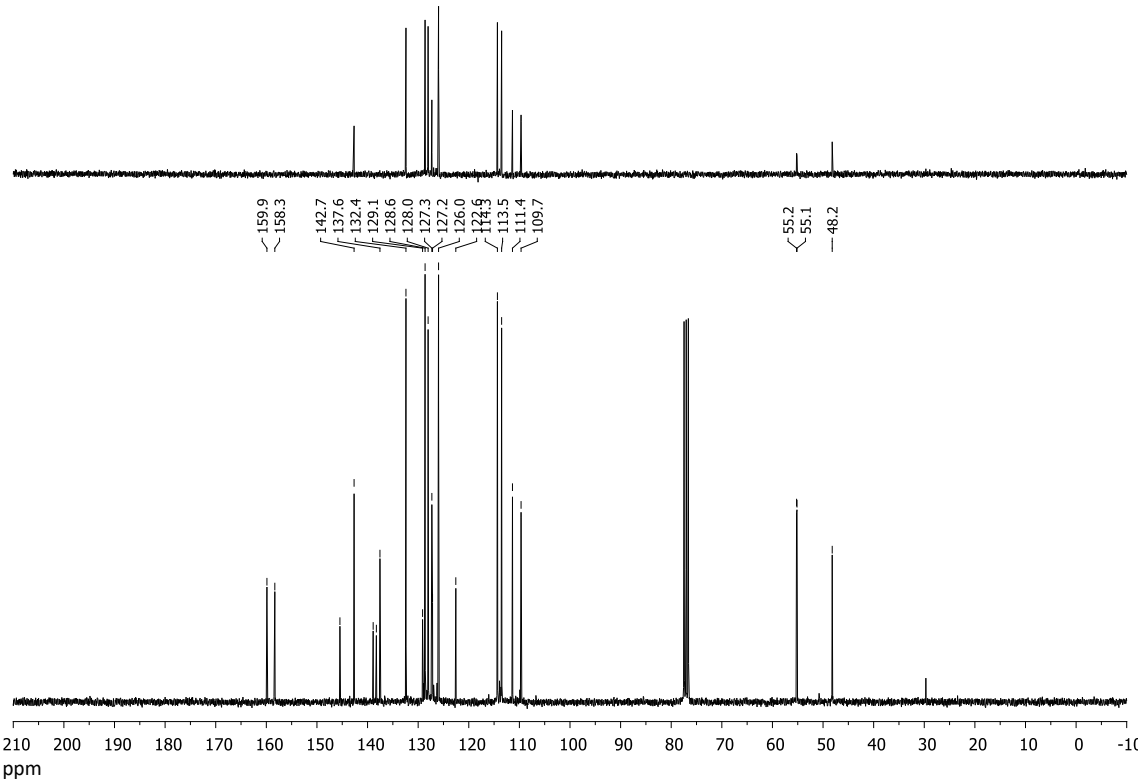

7.35
7.32
7.26
7.24
7.22
7.22
5.31
0.21
I
N
TMS
I
N
Bn
11
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

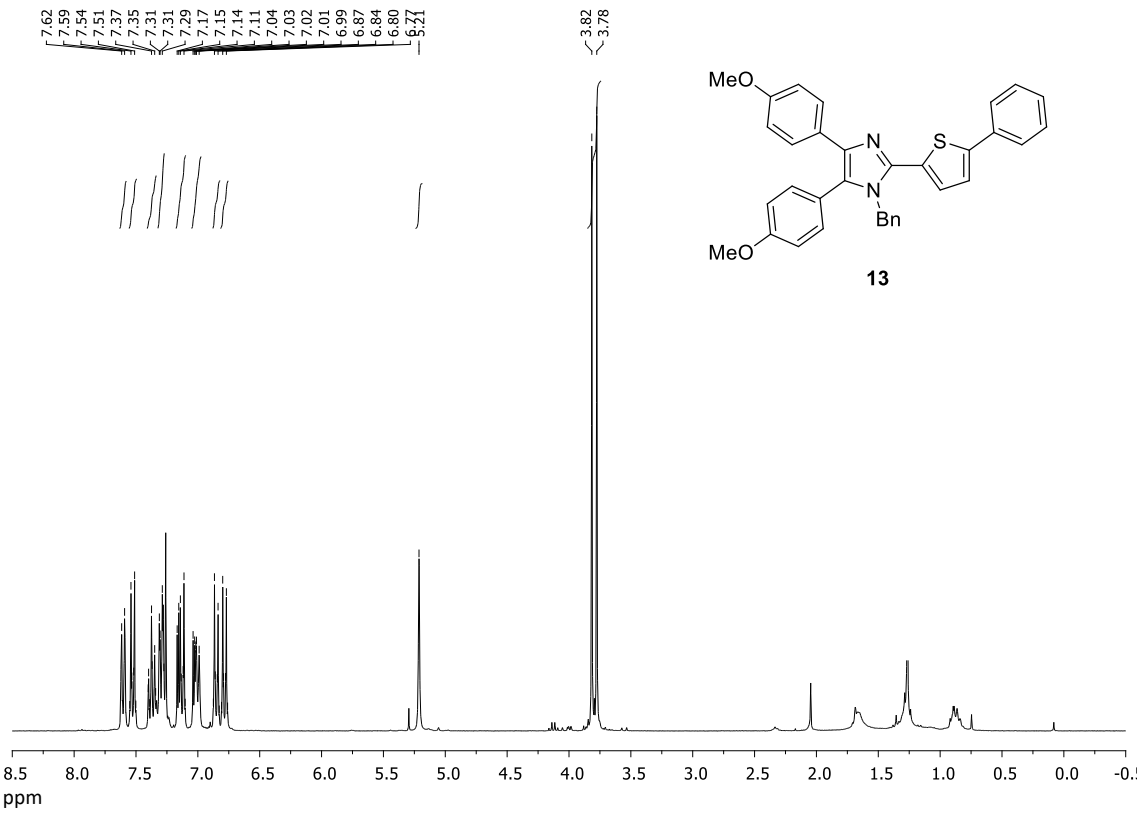

136.2
135.0
128.8
128.3
127.6
102.3
96.4
92.2
52.9
-0.6
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

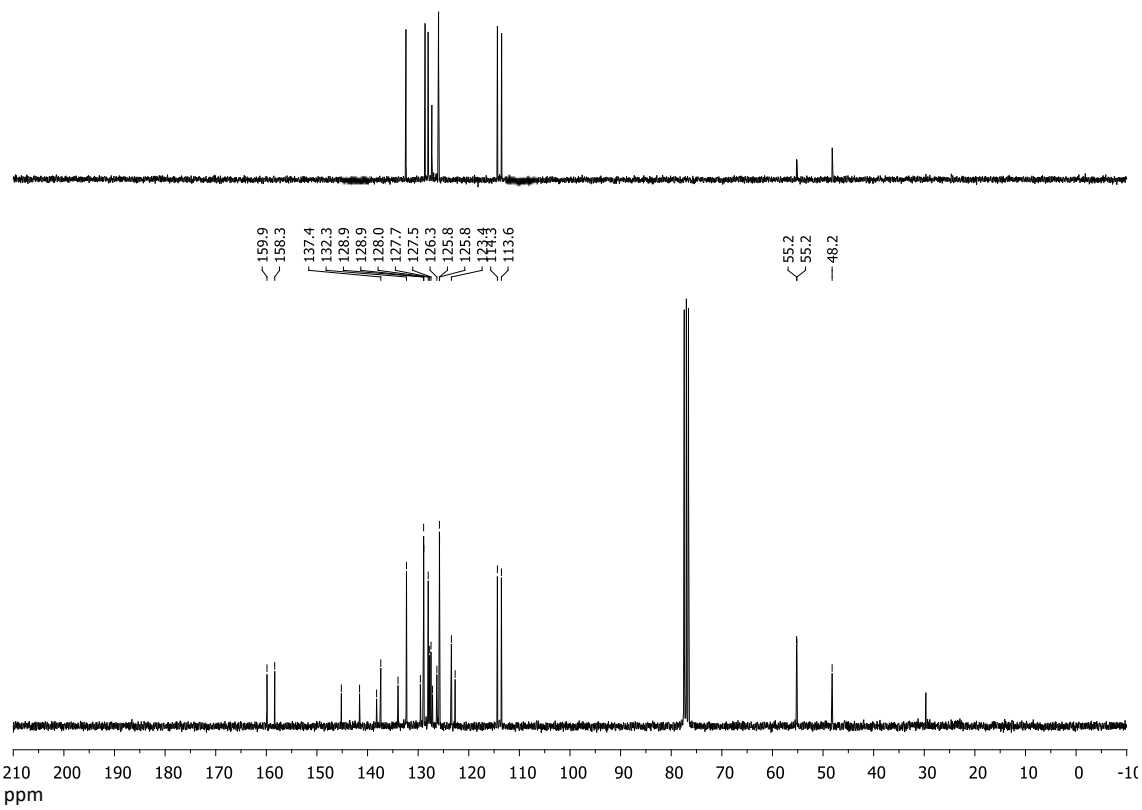

7.38
7.35
7.34
7.32
7.31
7.26
7.24
7.24
7.22
7.22
7.21
7.21
7.20
7.20
7.10
7.08
6.96
6.95
6.73
6.72
5.62
Cl
I
N
O
I
N
Bn
22
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

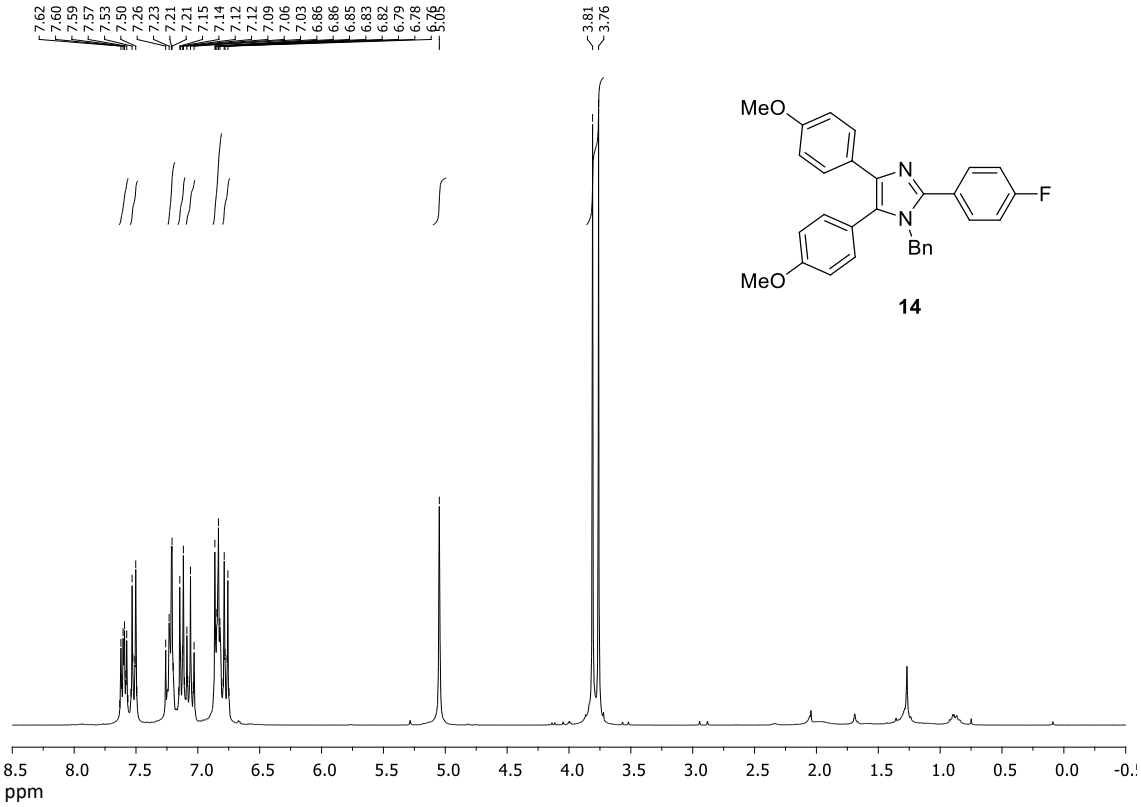

153.2
143.9
143.8
135.6
130.0
129.1
127.9
125.8
123.8
108.0
97.1
85.6
53.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

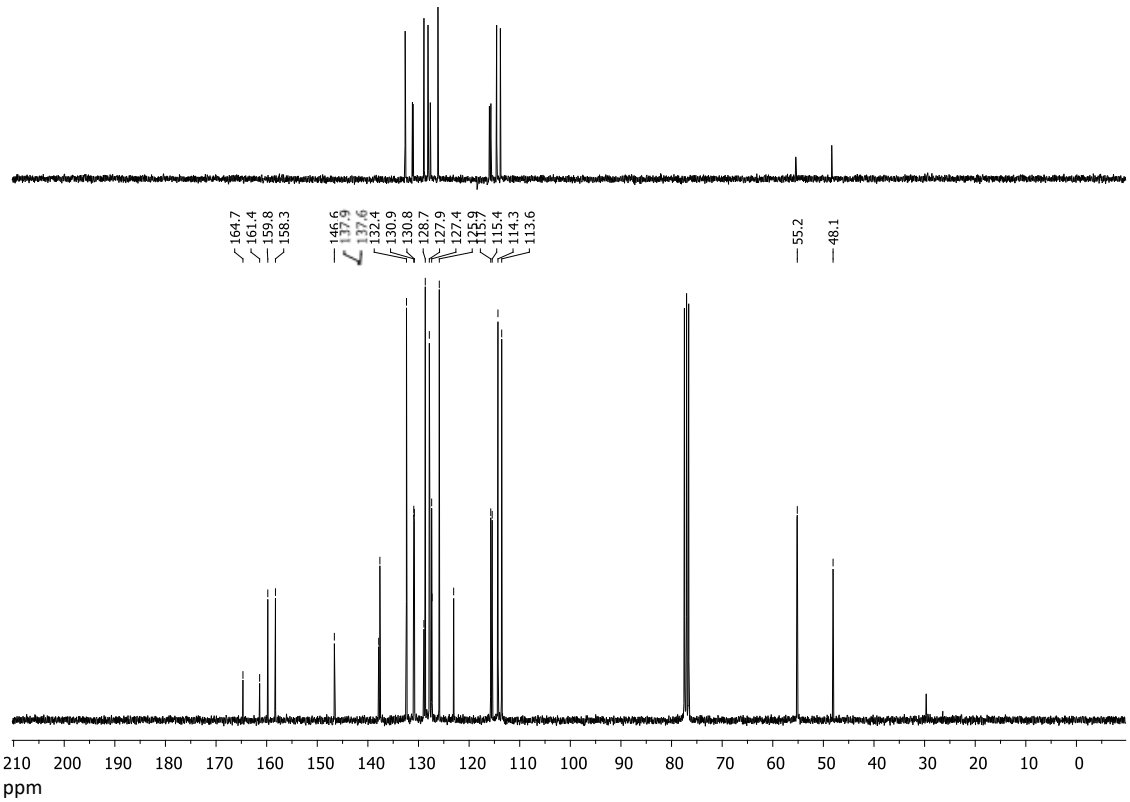

7.52
7.49
7.45
7.45
7.26
7.25
7.22
7.12
7.09
6.94
6.93
6.91
6.87
6.84
6.78
6.75
6.71
6.70
6.44
6.43
6.42
5.23
3.82
3.76
MeO
N
O
N
Bn
MeO
12
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

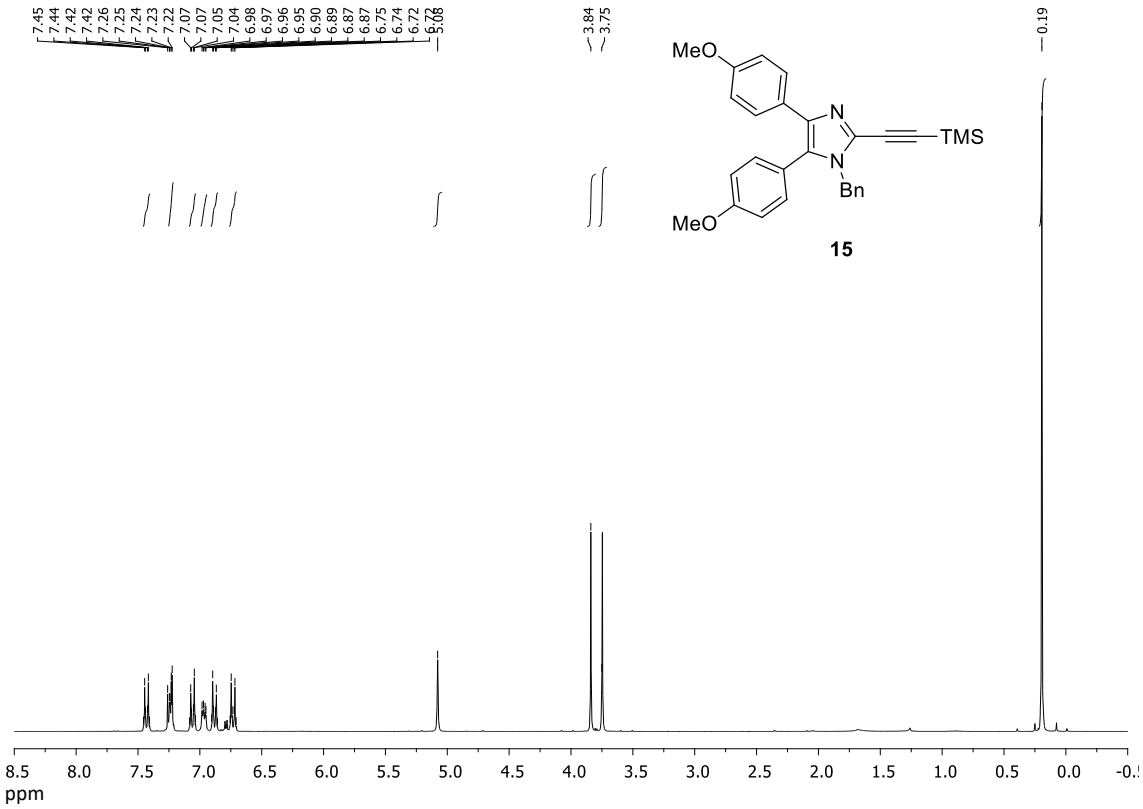

159.9
158.3
142.7
137.6
132.4
129.1
128.6
128.0
127.3
127.2
126.0
113.5
111.4
109.7
55.2
55.1
48.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

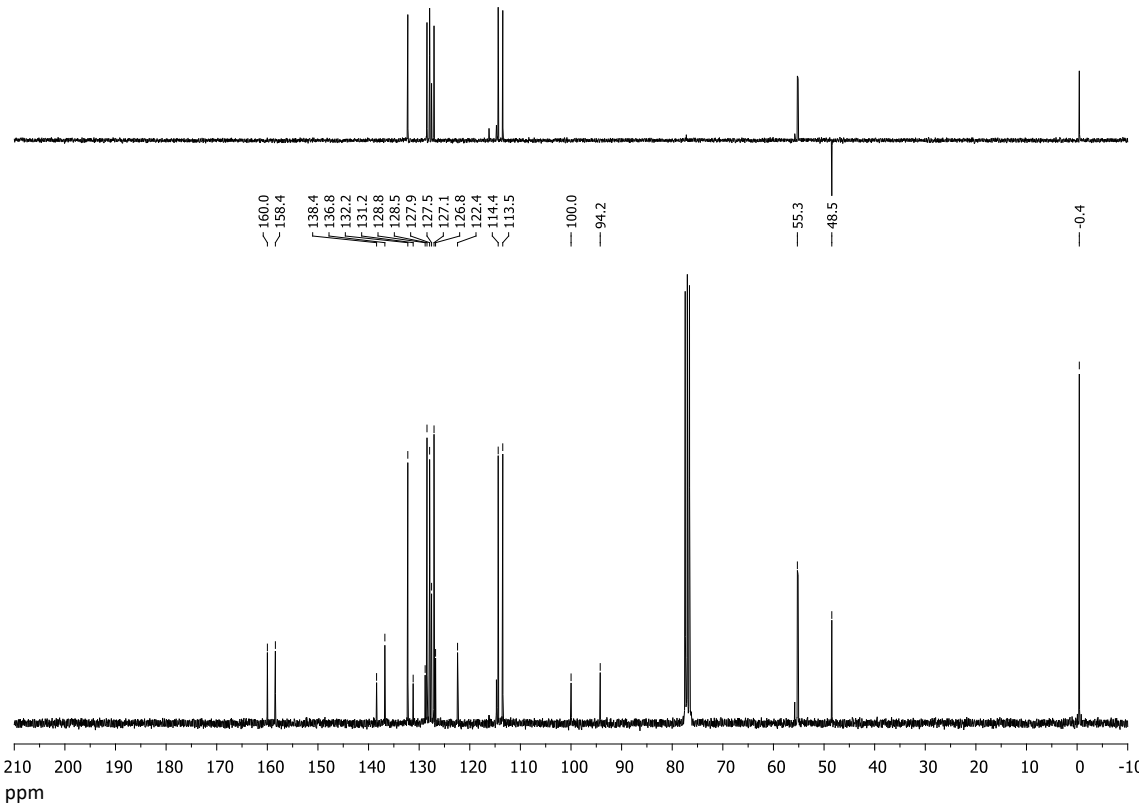

7.62
7.59
7.54
7.51
7.37
7.35
7.31
7.31
7.29
7.17
7.15
7.14
7.11
7.04
7.03
7.02
7.01
6.99
6.87
6.84
6.80
6.77
5.21
3.82
3.78
MeO
MeO
N
N
S
Bn
13
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

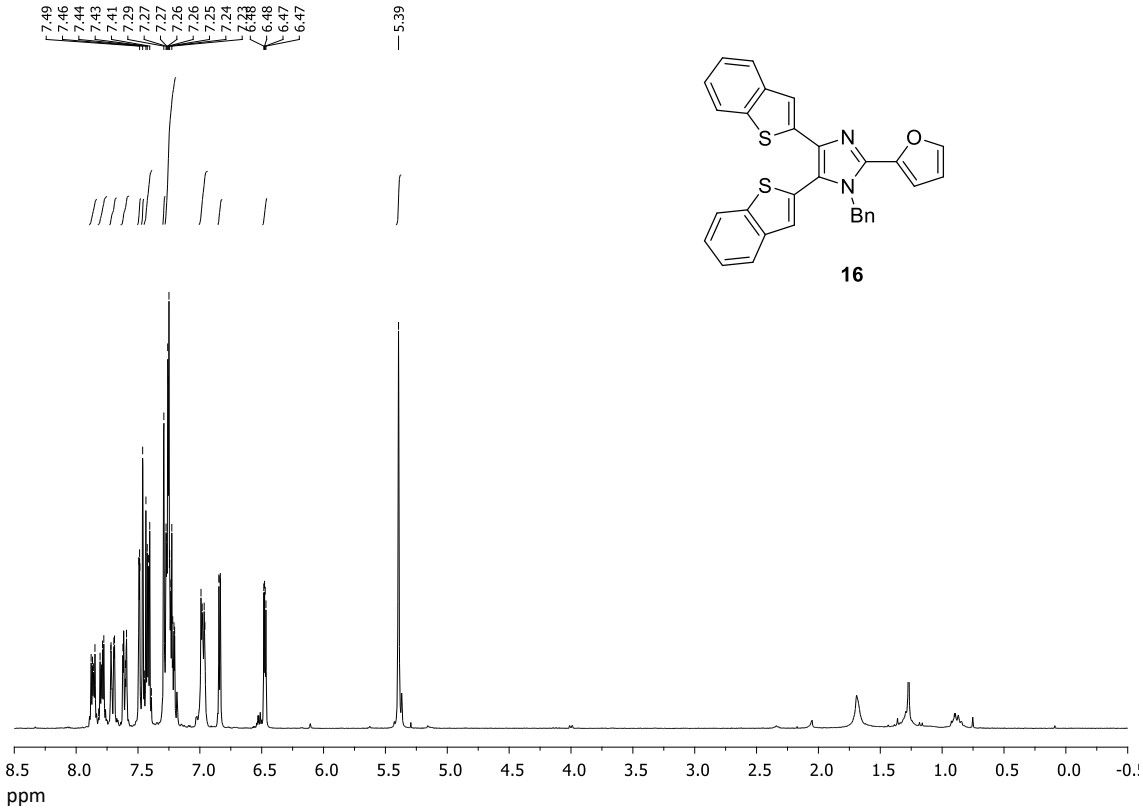

159.9
158.3
137.4
132.3
128.9
128.9
128.0
127.7
127.5
126.3
125.8
125.8
113.6
55.2
55.2
48.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

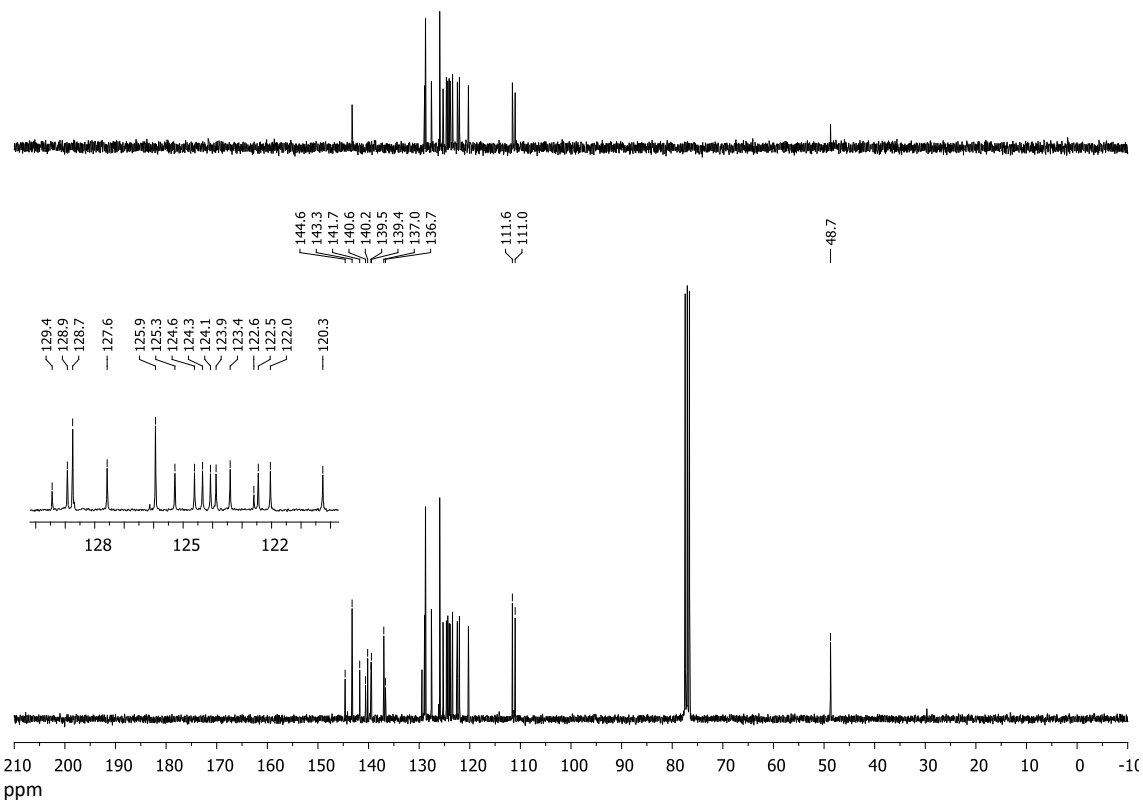

7.62
7.60
7.59
7.57
7.53
7.50
7.26
7.23
7.21
7.21
7.15
7.14
7.12
7.12
7.09
7.06
7.03
6.86
6.86
6.85
6.83
6.82
6.79
6.78
6.76
5.05
3.81
3.76
MeO
N
N
F
Bn
MeO
14
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

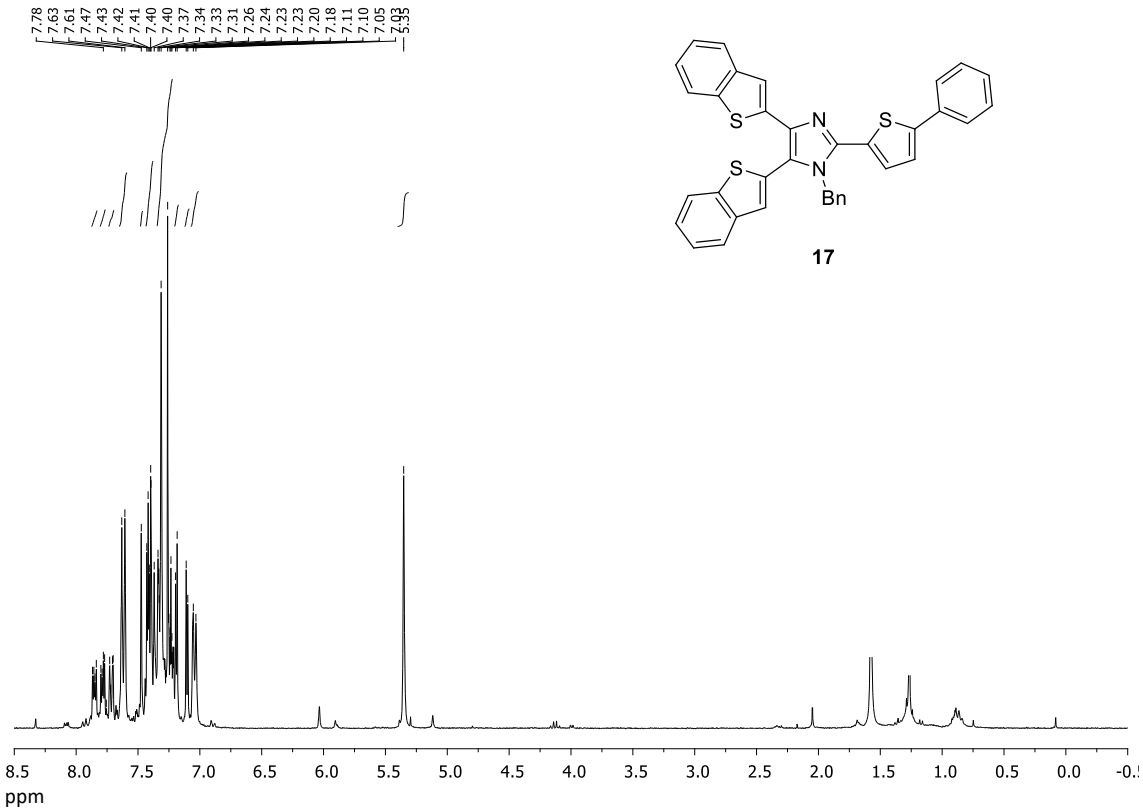

164.7
161.4
159.8
158.3
146.6
132.4
130.9
130.8
128.7
127.9
127.4
115.4
114.3
113.6
55.2
48.1
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

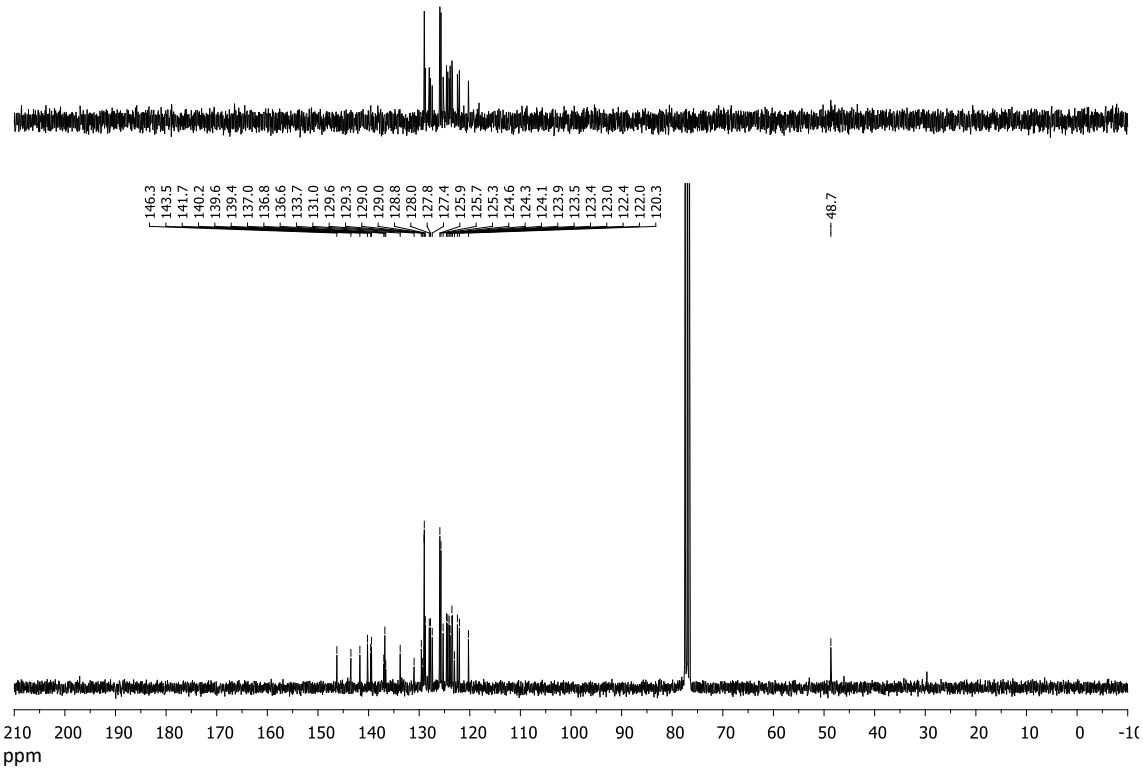

7.45
7.44
7.42
7.42
7.26
7.25
7.24
7.23
7.22
7.07
7.07
7.05
7.04
6.98
6.97
6.96
6.95
6.90
6.89
6.87
6.87
6.75
6.74
6.72
5.08
3.84
3.75
0.19
MeO
N
N
TMS
Bn
MeO
15
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ppm

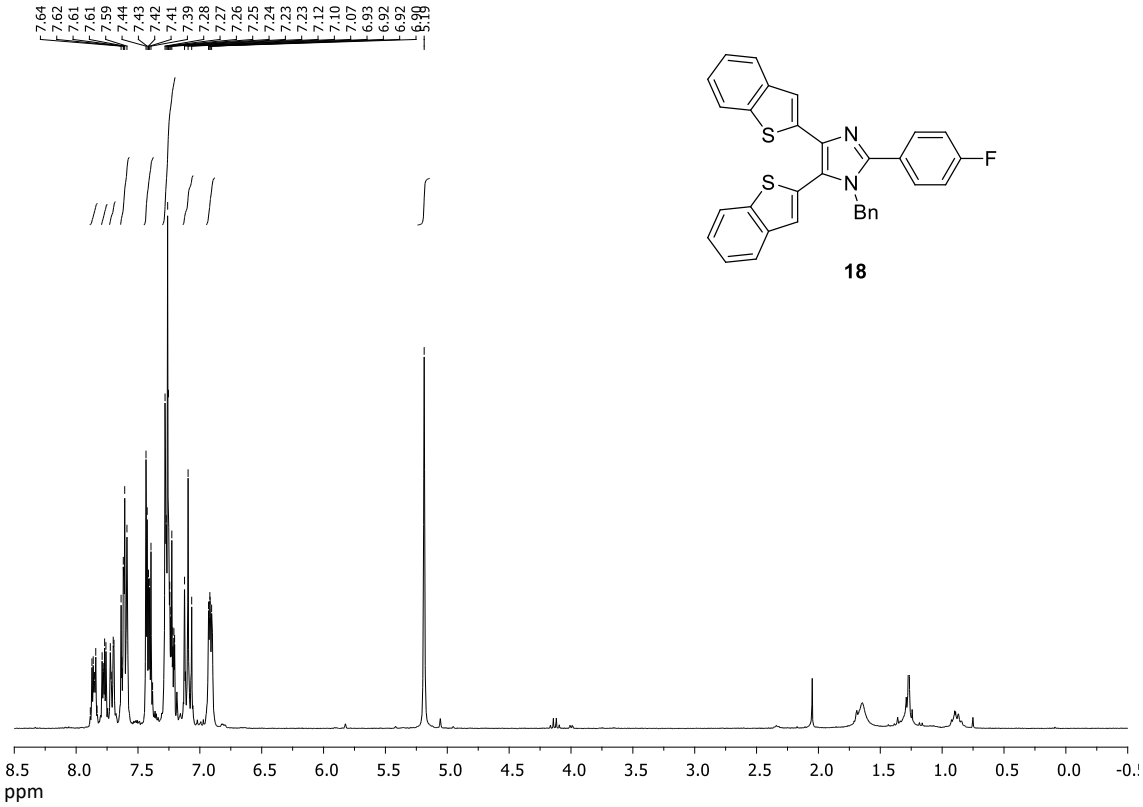

160.0
158.4
138.4
136.8
132.2
131.2
128.8
128.5
127.9
127.5
127.1
126.8
122.4
114.4
113.5
100.0
94.2
55.3
48.5
-0.4
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

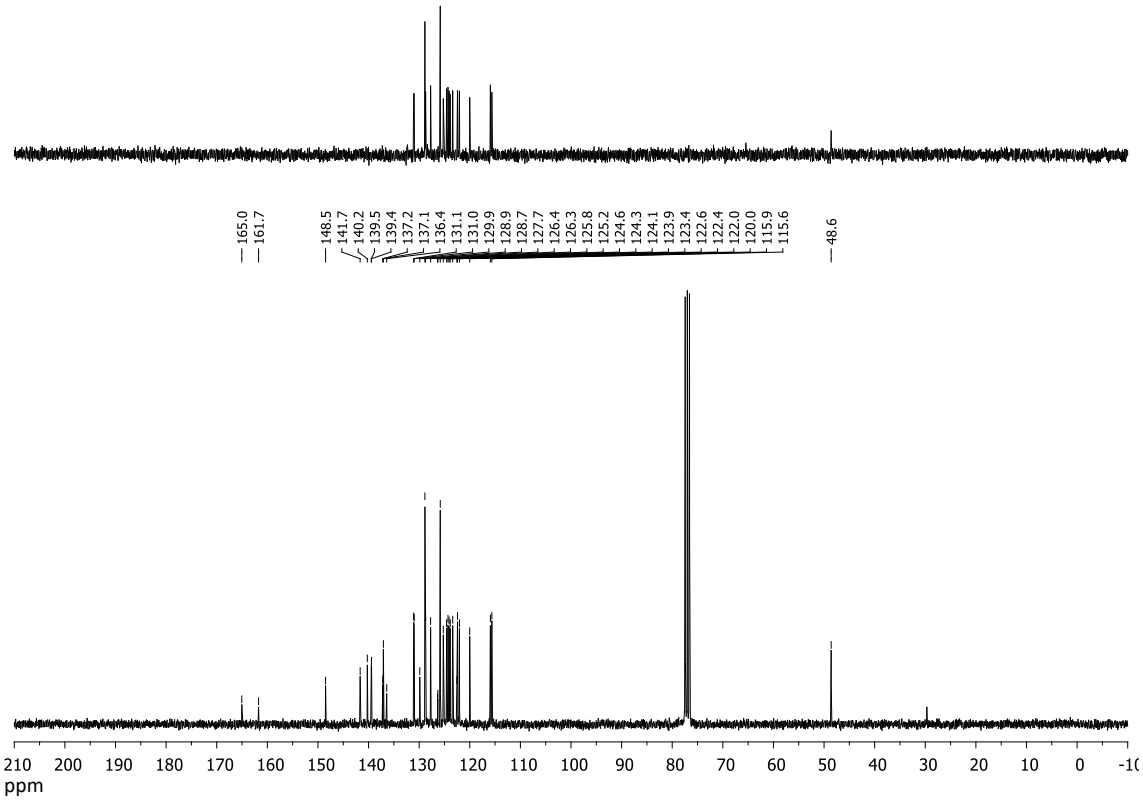

7.49
7.46
7.44
7.43
7.41
7.29
7.27
7.27
7.26
7.26
7.25
7.24
7.24
6.48
6.47
6.47
5.39
S
S
N
N
O
Bn
16
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

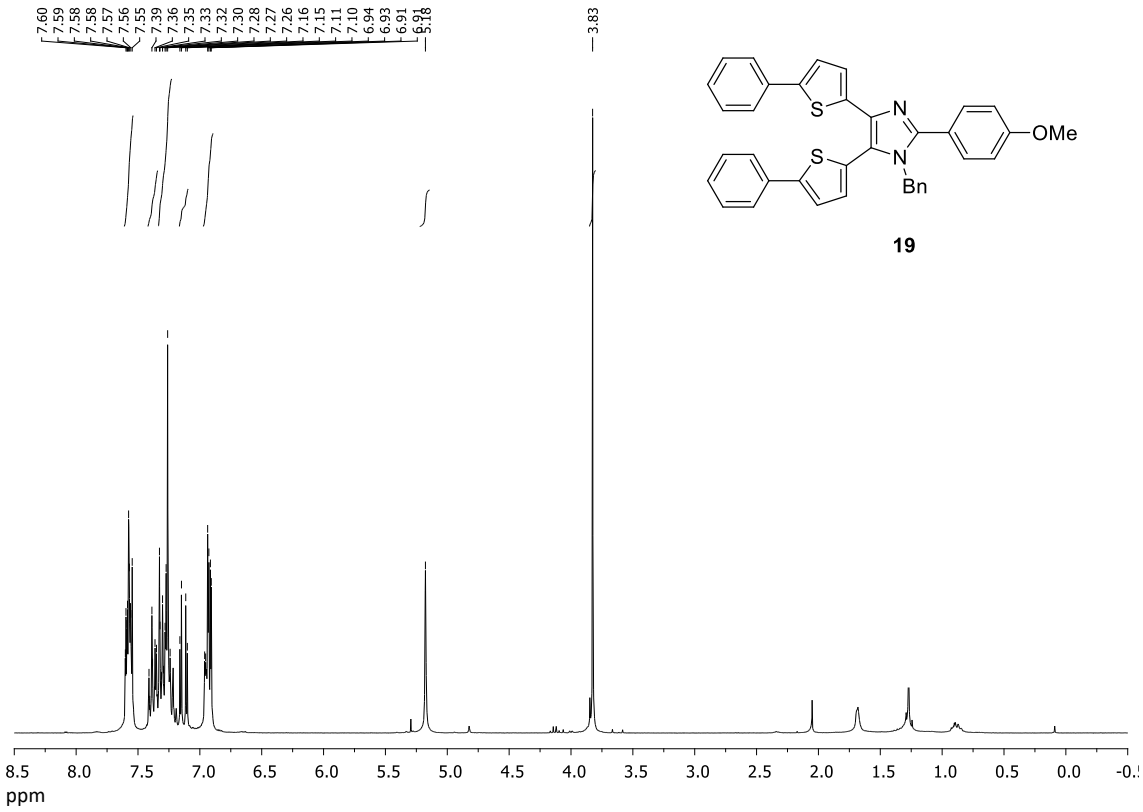

144.6
143.3
141.7
140.6
140.2
139.5
139.4
137.0
136.7
111.6
111.0
48.7
129.4
128.9
128.7
127.6
125.9
125.3
124.6
124.3
124.1
123.9
123.4
122.6
122.5
122.0
120.3
128 125 122
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

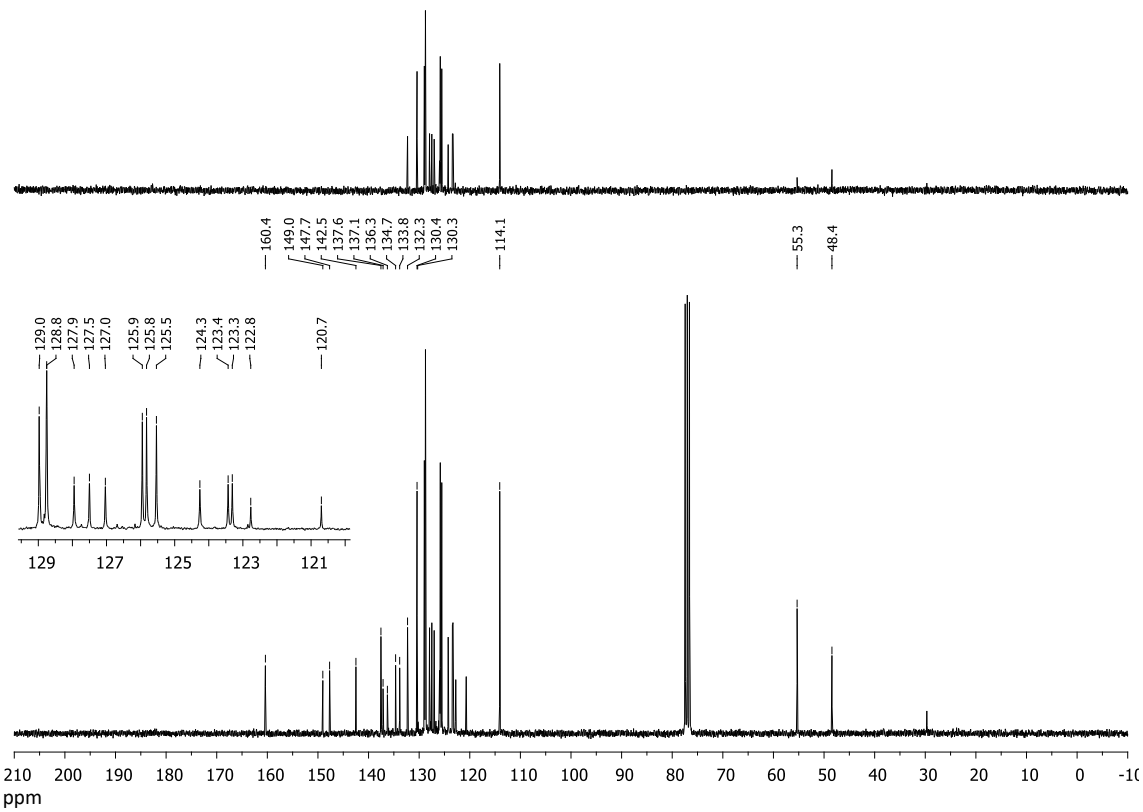

7.78
7.63
7.61
7.47
7.43
7.42
7.41
7.40
7.40
7.37
7.34
7.33
7.31
7.26
7.24
7.23
7.23
7.20
7.18
7.11
7.10
7.05
5.33
S
N
S
S
N
Bn
17
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

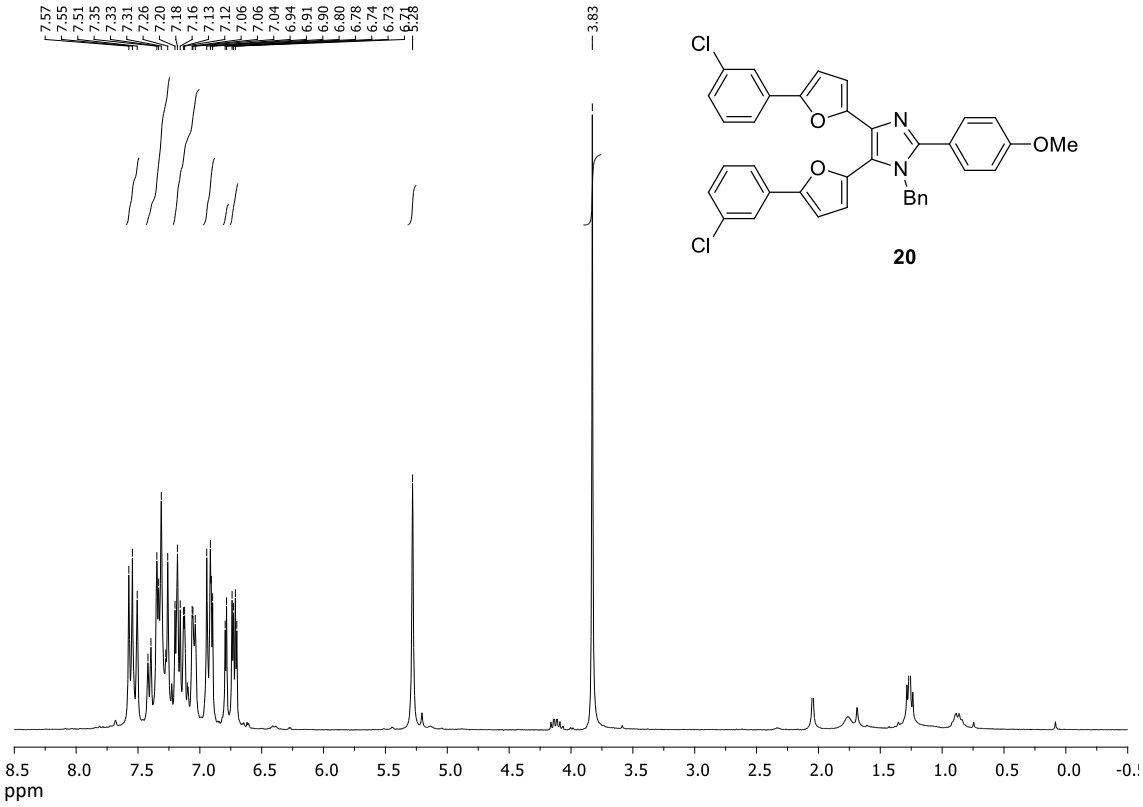

146.3
143.5
141.7
140.2
139.6
139.4
137.0
136.8
136.6
133.7
131.0
129.6
129.3
129.0
129.0
128.8
128.0
127.8
127.4
125.9
125.7
125.3
124.6
124.3
124.1
123.9
123.5
123.4
123.0
122.4
122.0
120.3
48.7
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

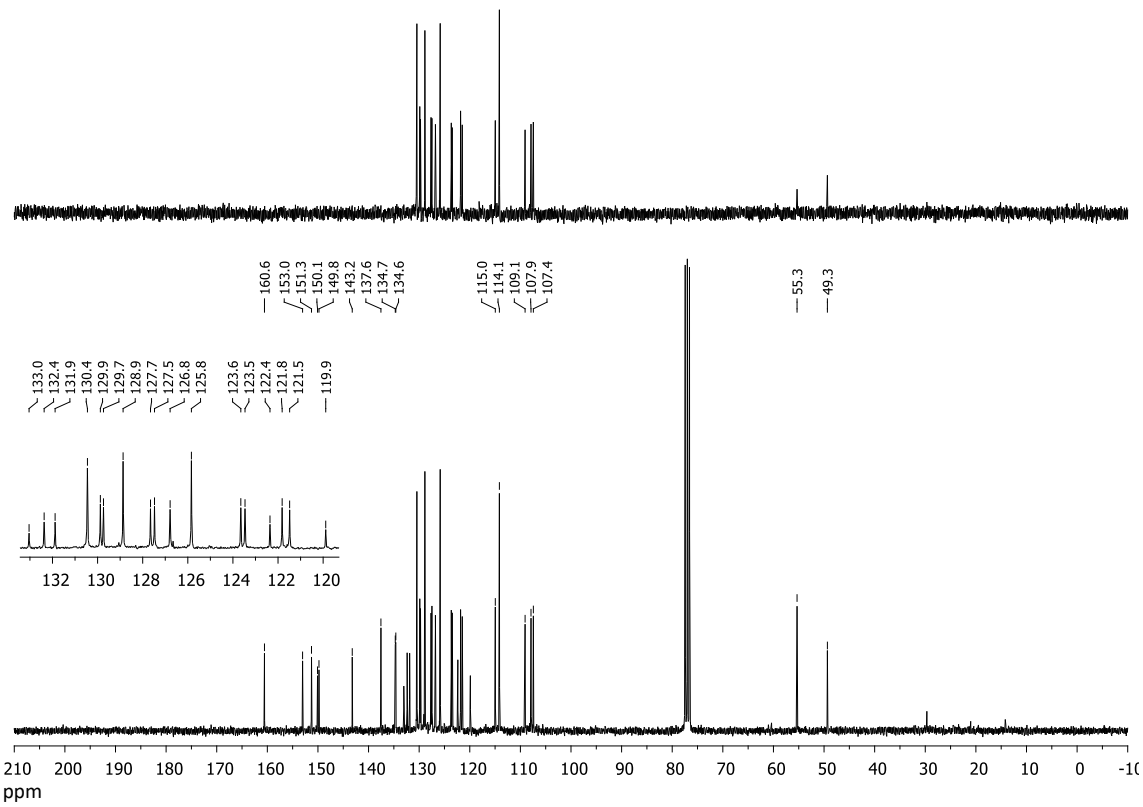

7.64
7.62
7.61
7.61
7.59
7.44
7.43
7.42
7.41
7.39
7.28
7.27
7.26
7.25
7.24
7.23
7.23
7.12
7.10
7.07
6.93
6.92
6.92
6.90
5.19
S
N
F
S
N
Bn
18
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ppm

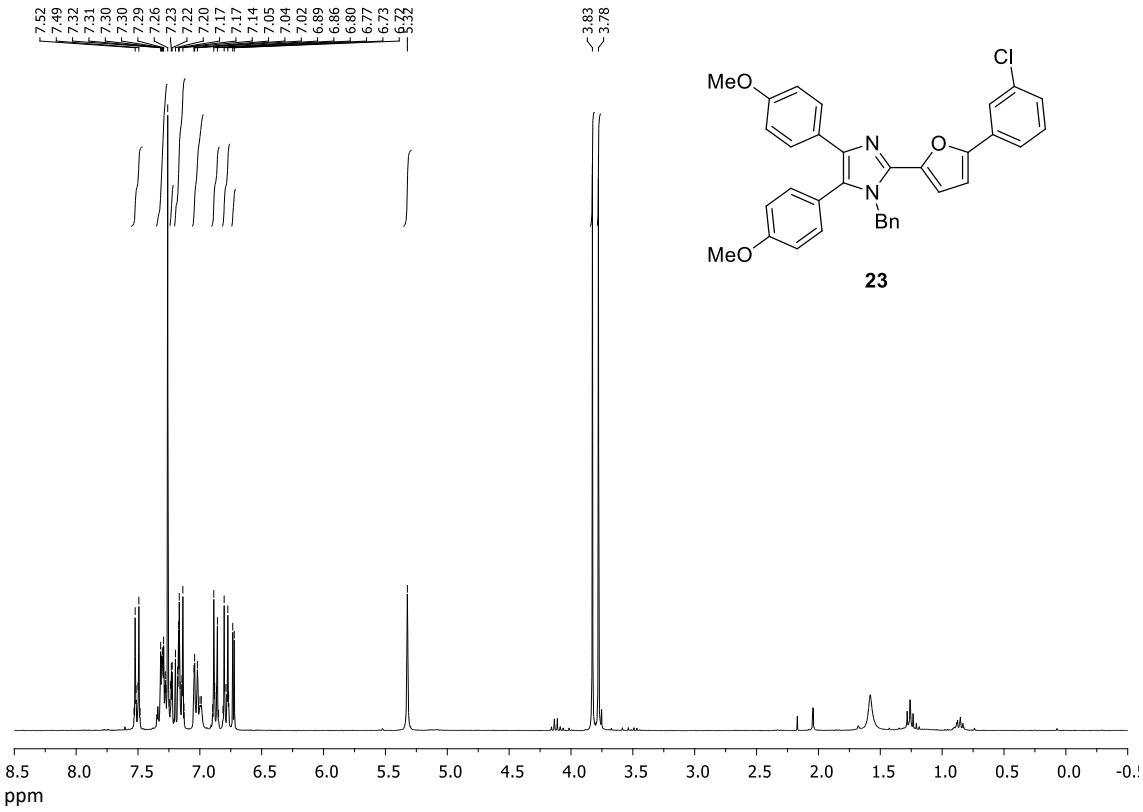

165.0
161.7
148.5
141.7
140.2
139.5
139.4
137.2
137.1
136.4
131.1
131.0
129.9
128.9
128.7
127.7
126.4
126.3
125.8
125.2
124.6
124.3
124.1
123.9
123.4
122.6
122.4
122.0
120.0
115.9
115.6
48.6
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

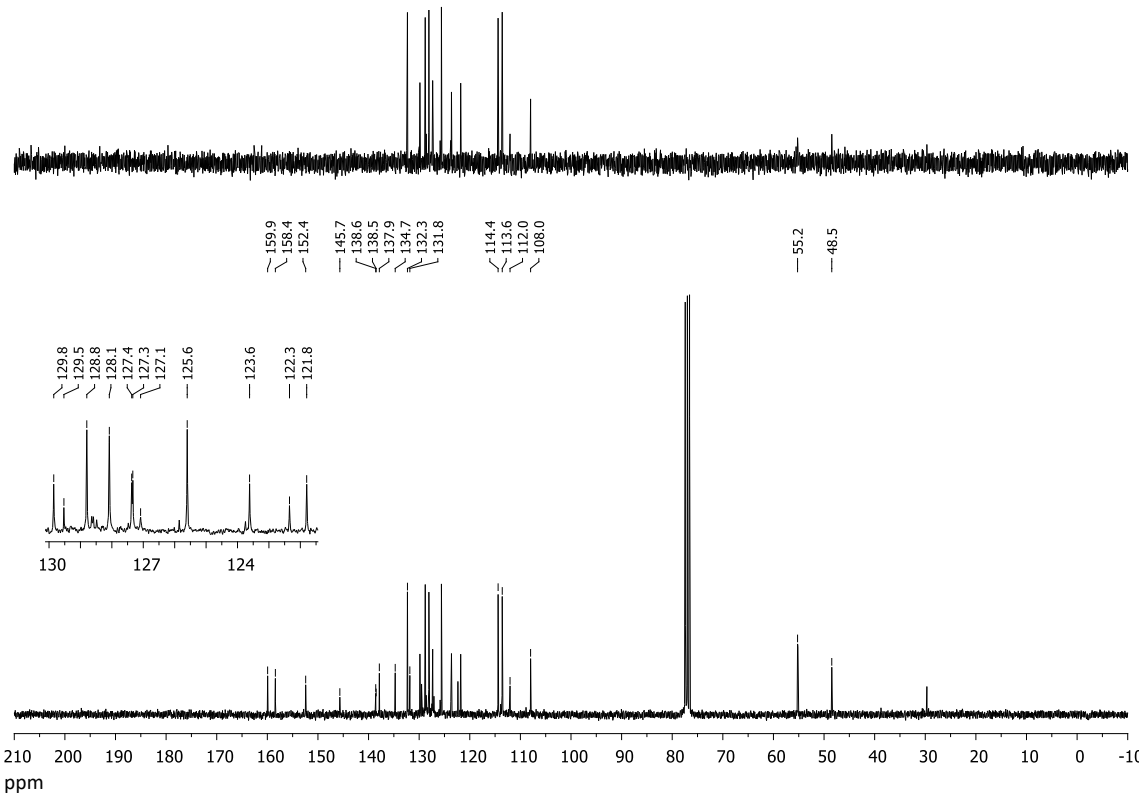

7.60
7.59
7.58
7.58
7.57
7.56
7.55
7.39
7.36
7.35
7.33
7.32
7.30
7.28
7.27
7.26
7.16
7.15
7.11
7.10
6.94
6.93
6.91
6.91
5.18
3.83
S
S
N
N
Bn
OMe
19
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

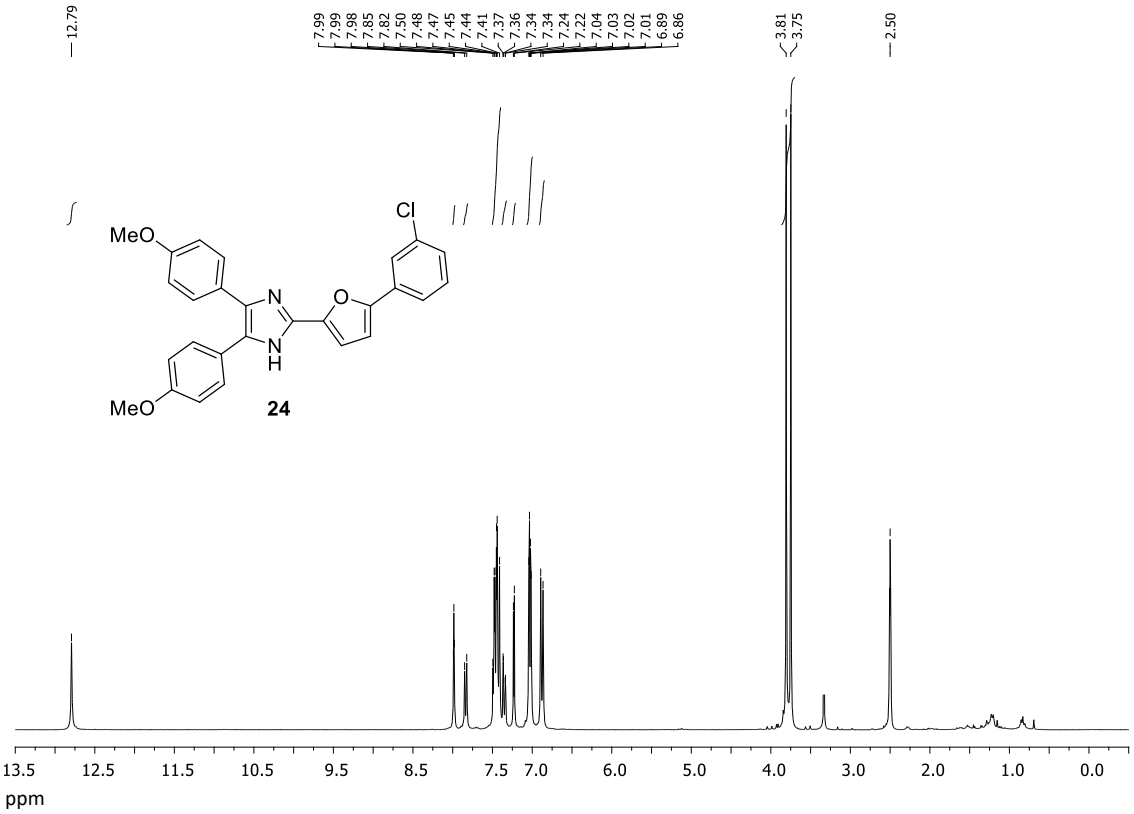

160.4
149.0
147.7
142.5
137.6
137.1
136.3
134.7
133.8
132.3
130.4
130.3
114.1
55.3
48.4
129.0
128.8
127.9
127.5
127.0
125.9
125.8
125.5
124.3
123.4
123.3
122.8
120.7
129 127 125 123 121
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

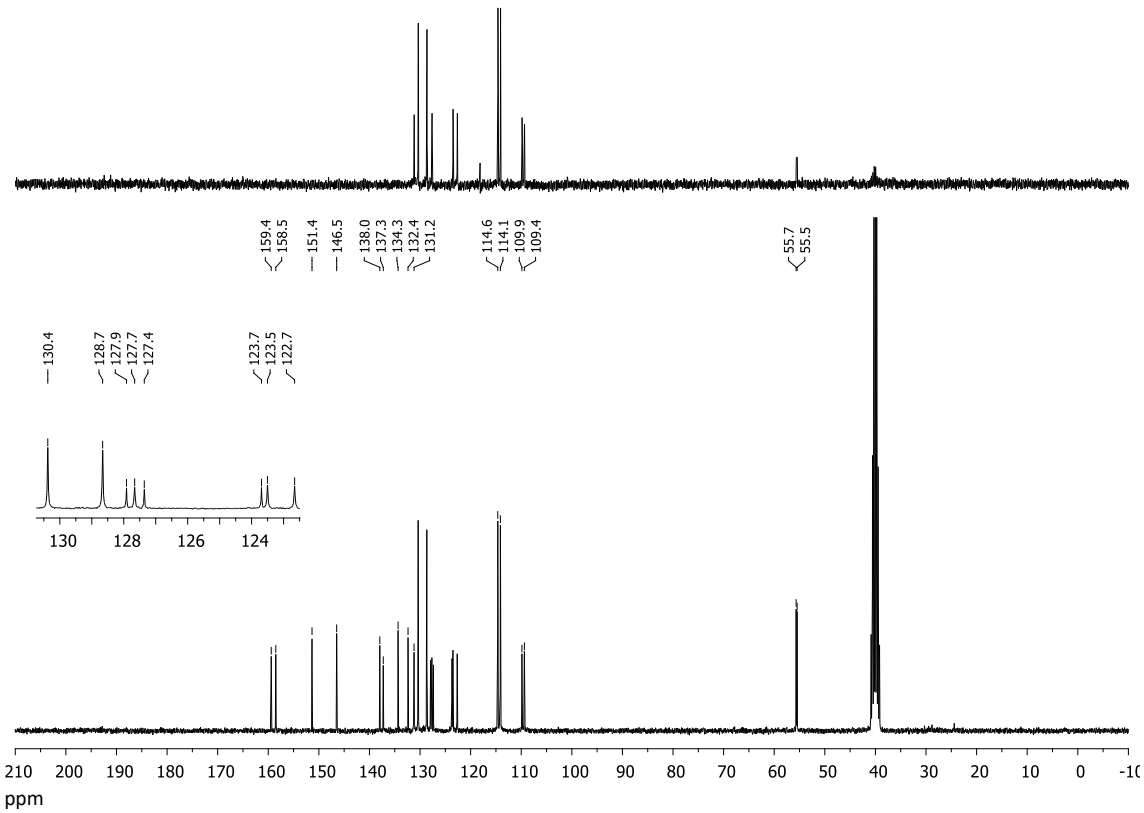

7.57
7.55
7.51
7.35
7.33
7.31
7.26
7.20
7.18
7.16
7.13
7.12
7.06
7.06
7.04
6.94
6.91
6.90
6.80
6.78
6.74
6.73
6.71
5.28
3.83
Cl
O
N
OMe
O
N
Bn
Cl
20
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

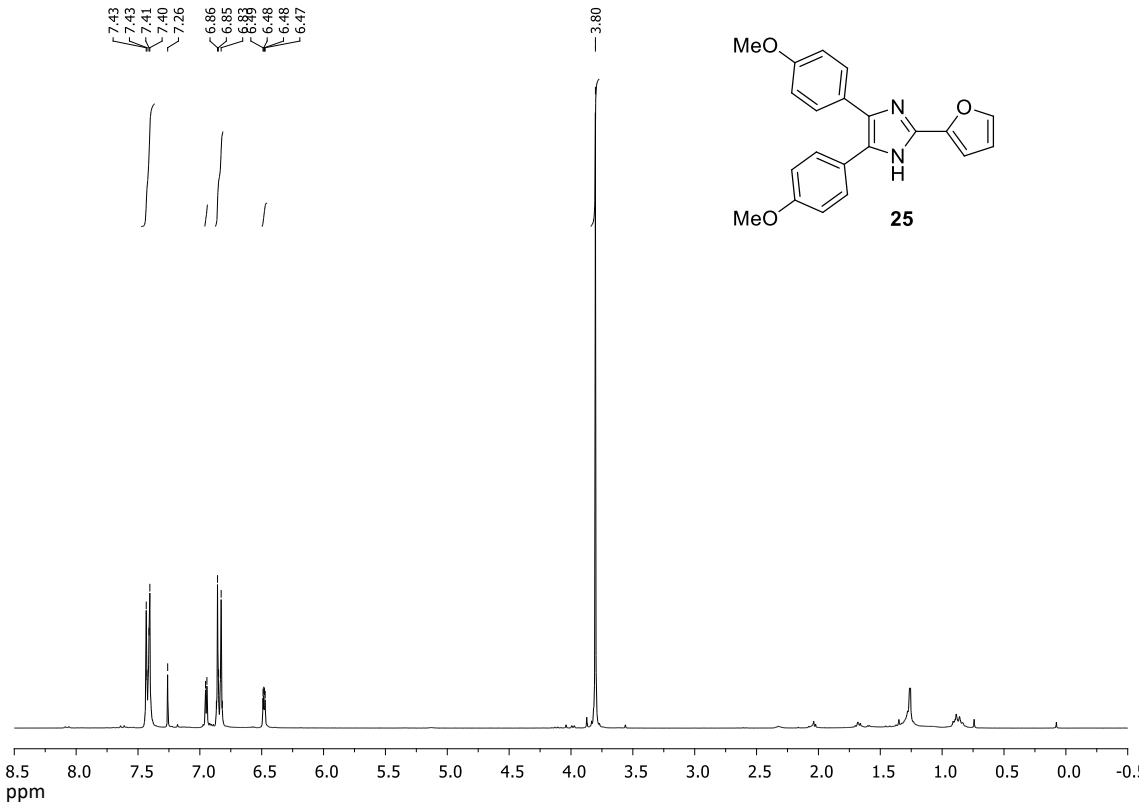

160.6
153.0
151.3
150.1
149.8
143.2
137.6
134.7
134.6
115.0
114.1
109.1
107.9
107.4
55.3
49.3
133.0
132.4
131.9
130.4
129.9
129.7
128.9
127.7
127.5
126.8
125.8
123.6
123.5
122.4
121.8
121.5
119.9
132 130 128 126 124 122 120
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

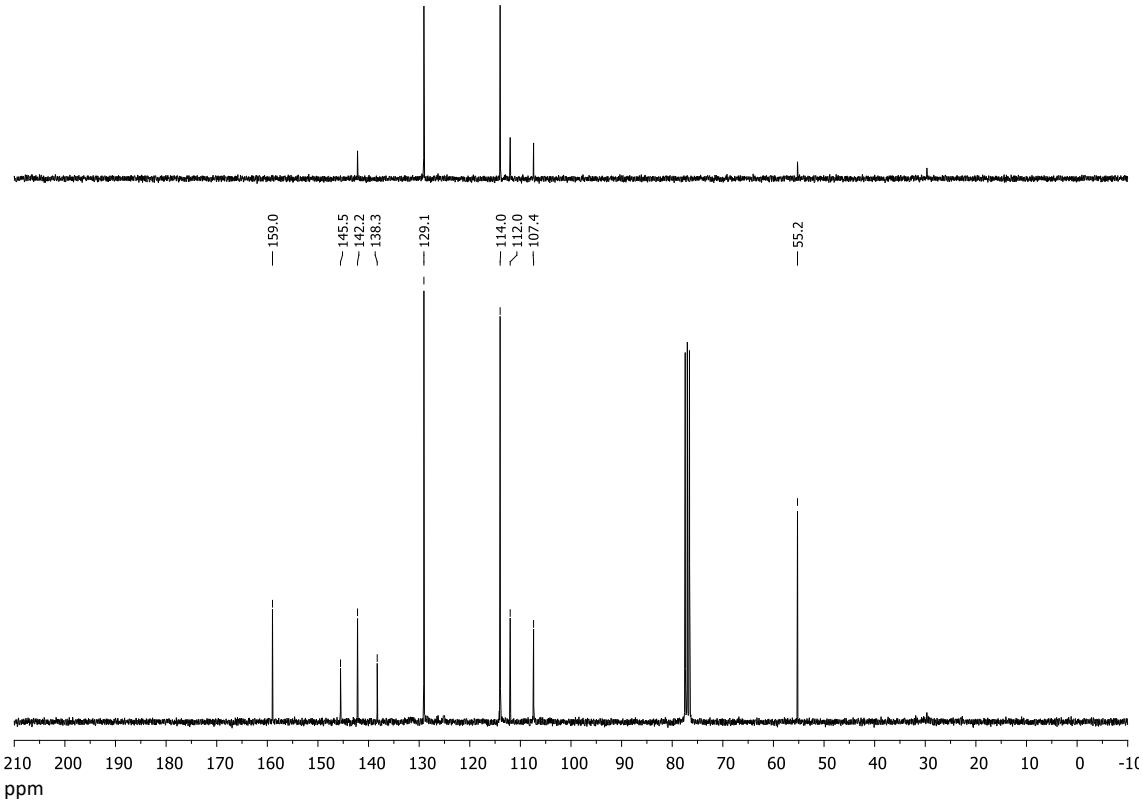

7.52
7.49
7.32
7.31
7.30
7.30
7.29
7.26
7.23
7.22
7.20
7.17
7.17
7.14
7.05
7.04
7.02
6.89
6.86
6.80
6.77
6.73
6.72
5.32
3.83
3.78
MeO
Cl
N
O
N
Bn
MeO
23
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

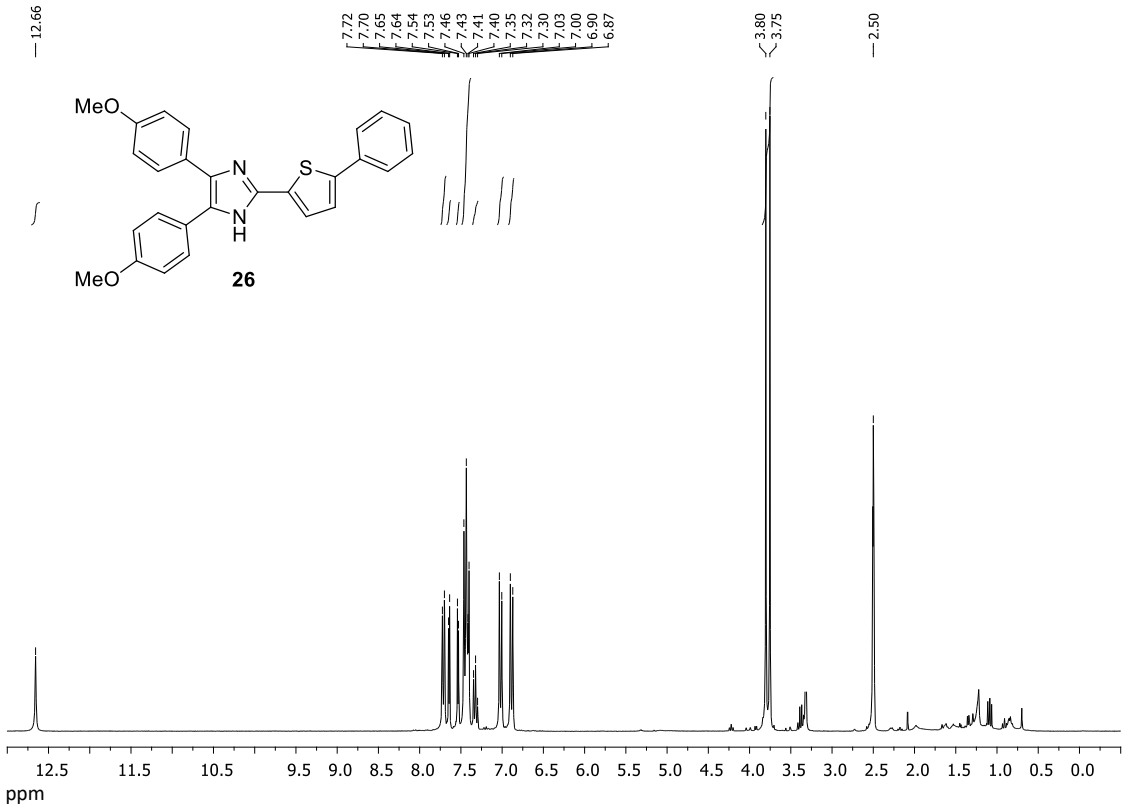

159.9
158.4
152.4
145.7
138.6
138.5
137.9
134.7
132.3
131.8
114.4
113.6
112.0
108.0
55.2
48.5
129.8
129.5
128.8
128.1
127.4
127.3
127.1
125.6
123.6
122.3
121.8
130
127
124
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

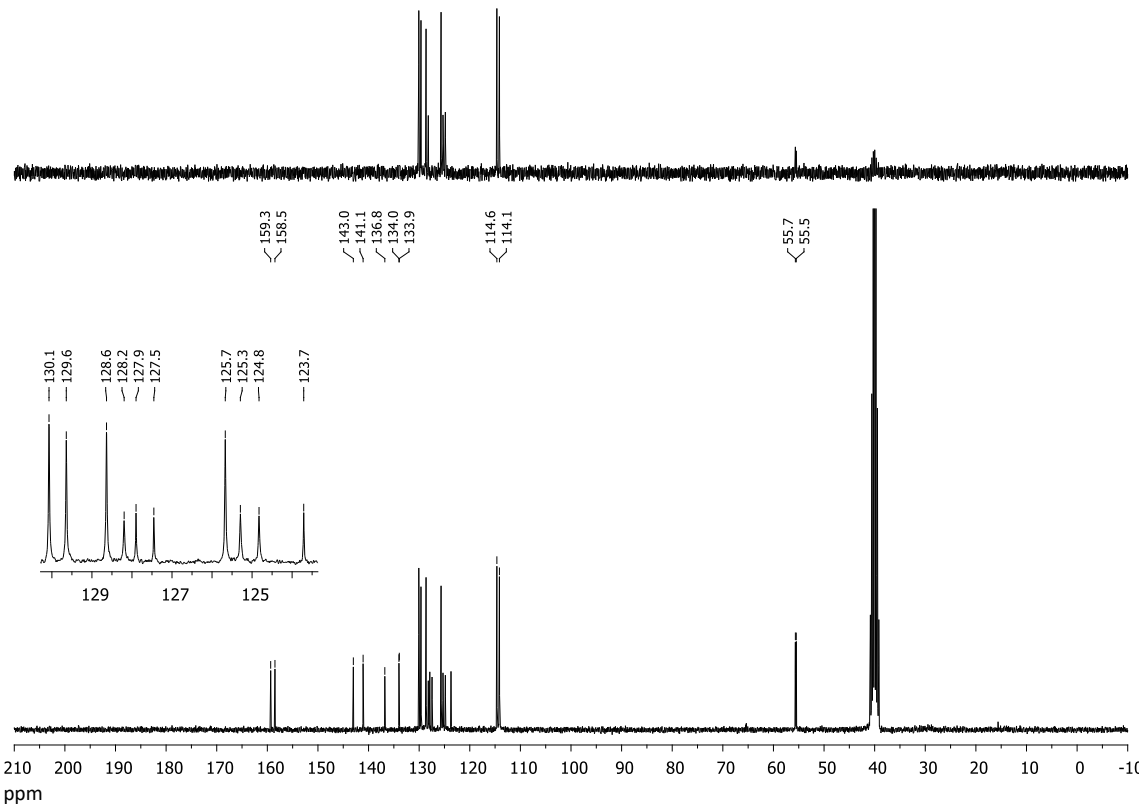

12.79
7.99
7.99
7.98
7.85
7.82
7.50
7.48
7.47
7.45
7.44
7.41
7.37
7.36
7.34
7.34
7.24
7.22
7.04
7.03
7.02
7.01
6.89
6.86
3.81
3.75
2.50
MeO
MeO
Cl
N
N
H
O
24
13.5
12.5
11.5
10.5
9.5
8.5
7.5
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm

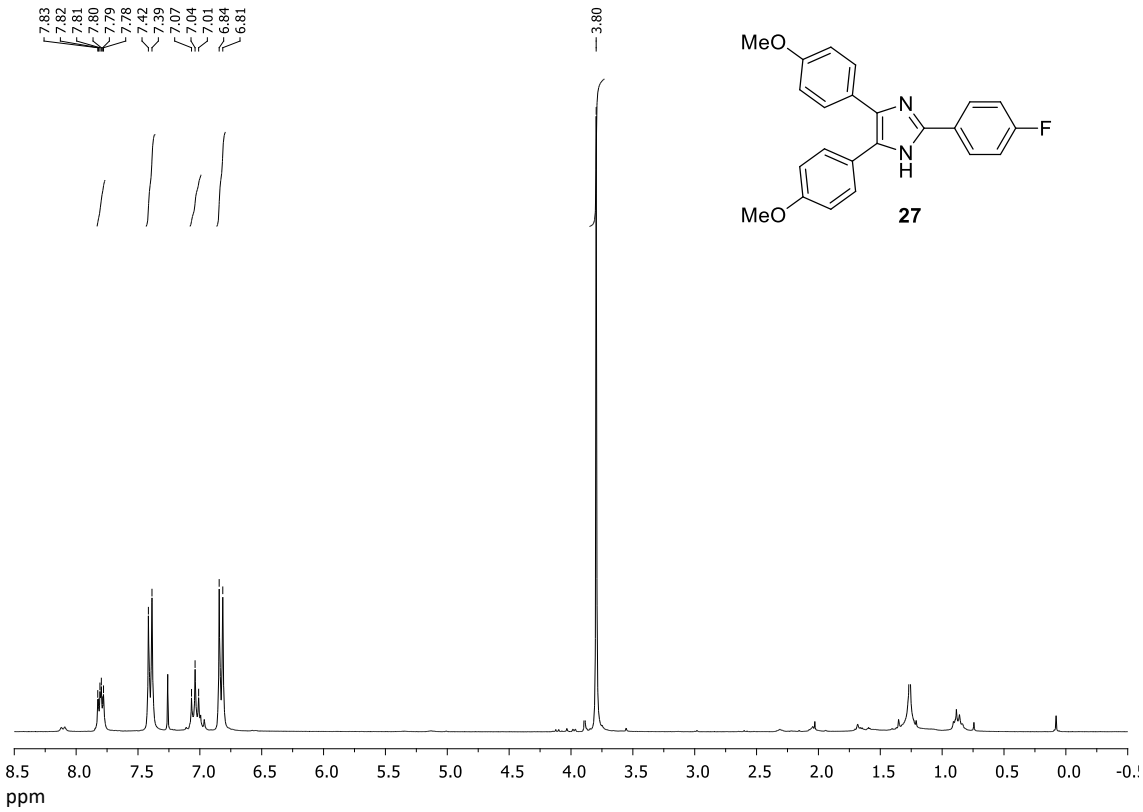

159.4
158.5
151.4
146.5
138.0
137.3
134.3
132.4
131.2
114.6
114.1
109.9
109.4
55.7
55.5
130.4
128.7
127.9
127.7
127.4
123.7
123.5
122.7
130
128
126
124
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

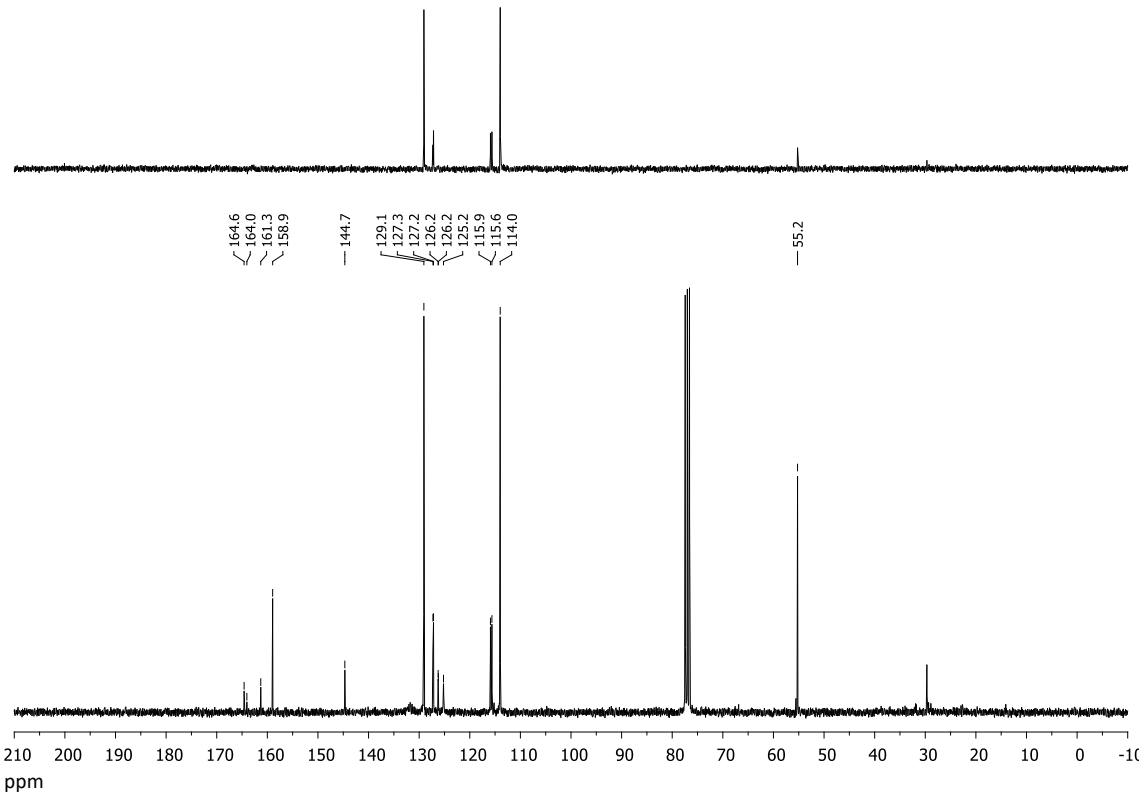

7.43
7.43
7.41
7.40
7.26
6.86
6.85
6.48
6.48
6.47
3.80
MeO
MeO
N
N
H
O
25
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

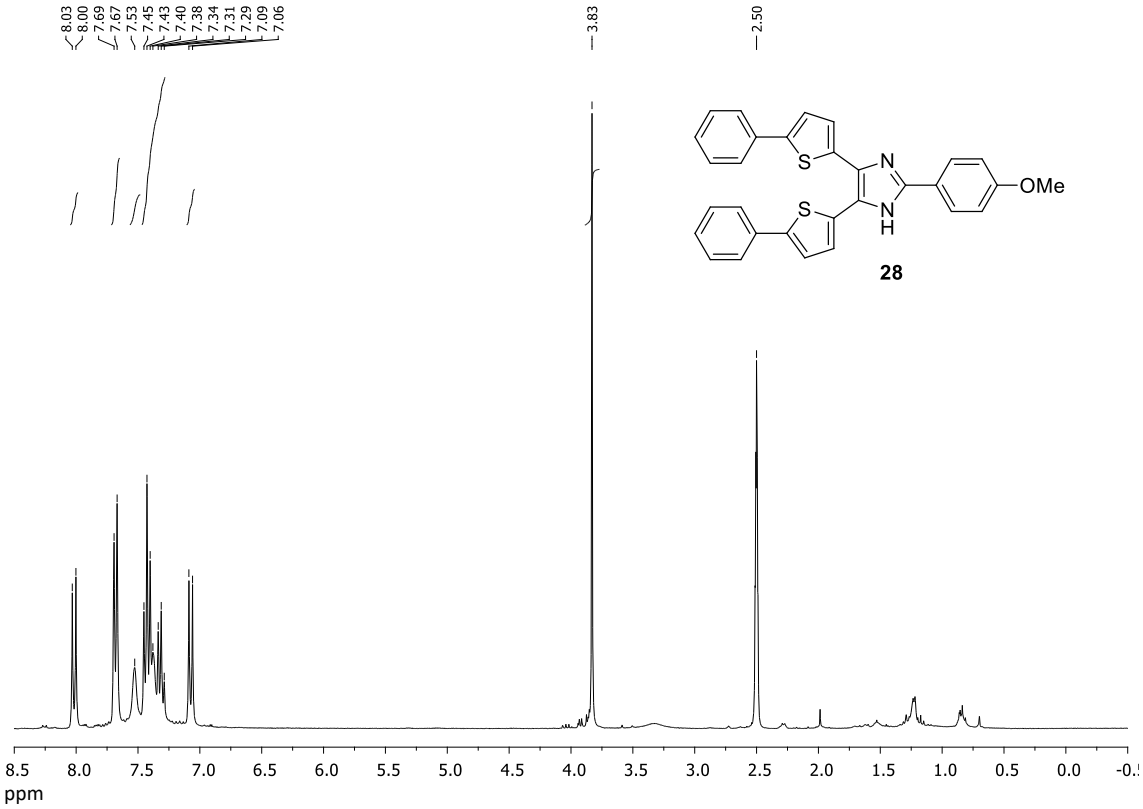

159.0
145.5
142.2
138.3
129.1
114.0
112.0
107.4
55.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

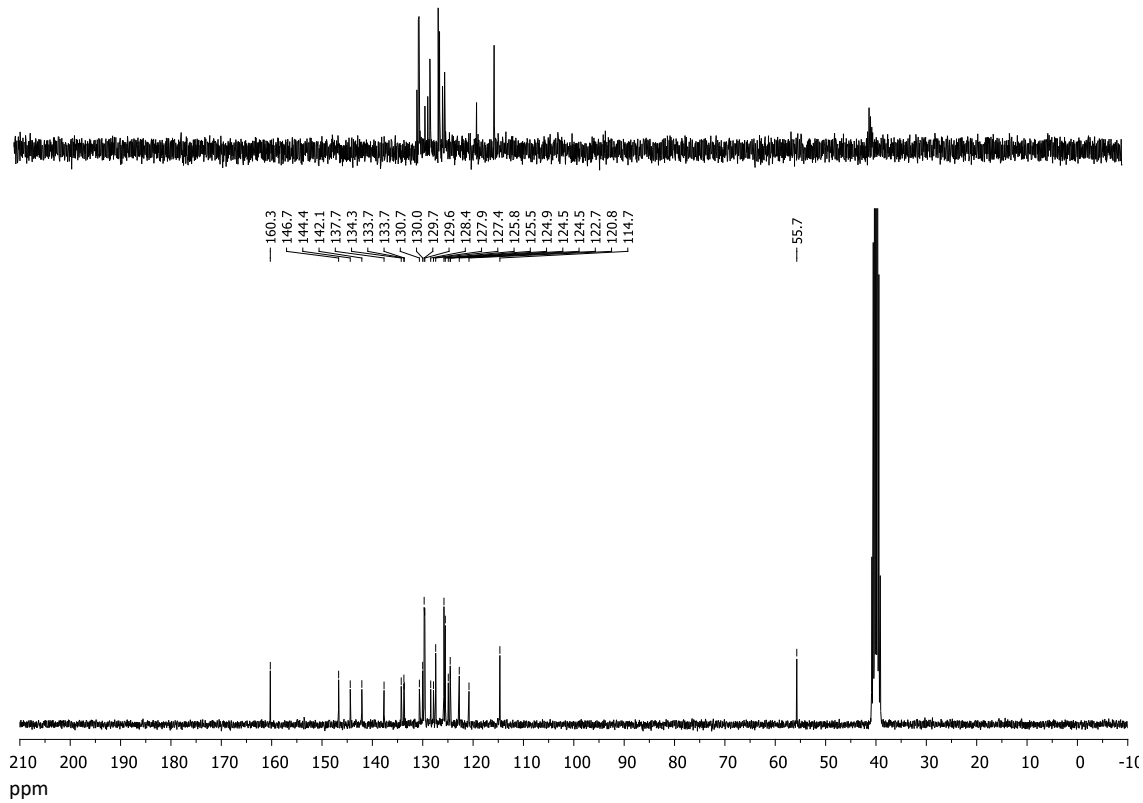

12.66
7.72
7.70
7.65
7.64
7.54
7.53
7.46
7.43
7.41
7.40
7.35
7.32
7.30
7.03
7.00
6.90
6.87
3.80
3.75
2.50
MeO
MeO
N
N
H
S
26
12.5 11.5 10.5 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

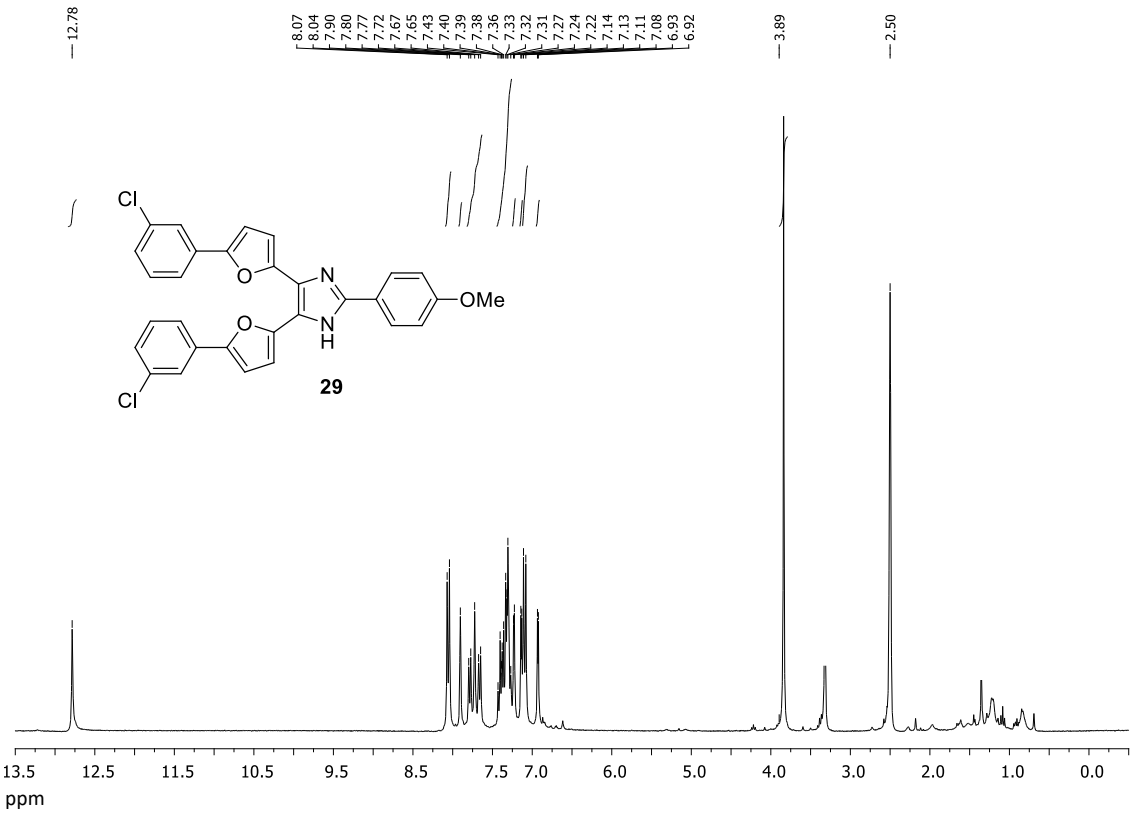

159.3
158.5
143.0
141.1
136.8
134.0
133.9
114.6
114.1
55.7
55.5
130.1
129.6
128.6
128.2
127.9
127.5
125.7
125.3
124.8
123.7
129 127 125
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
ppm

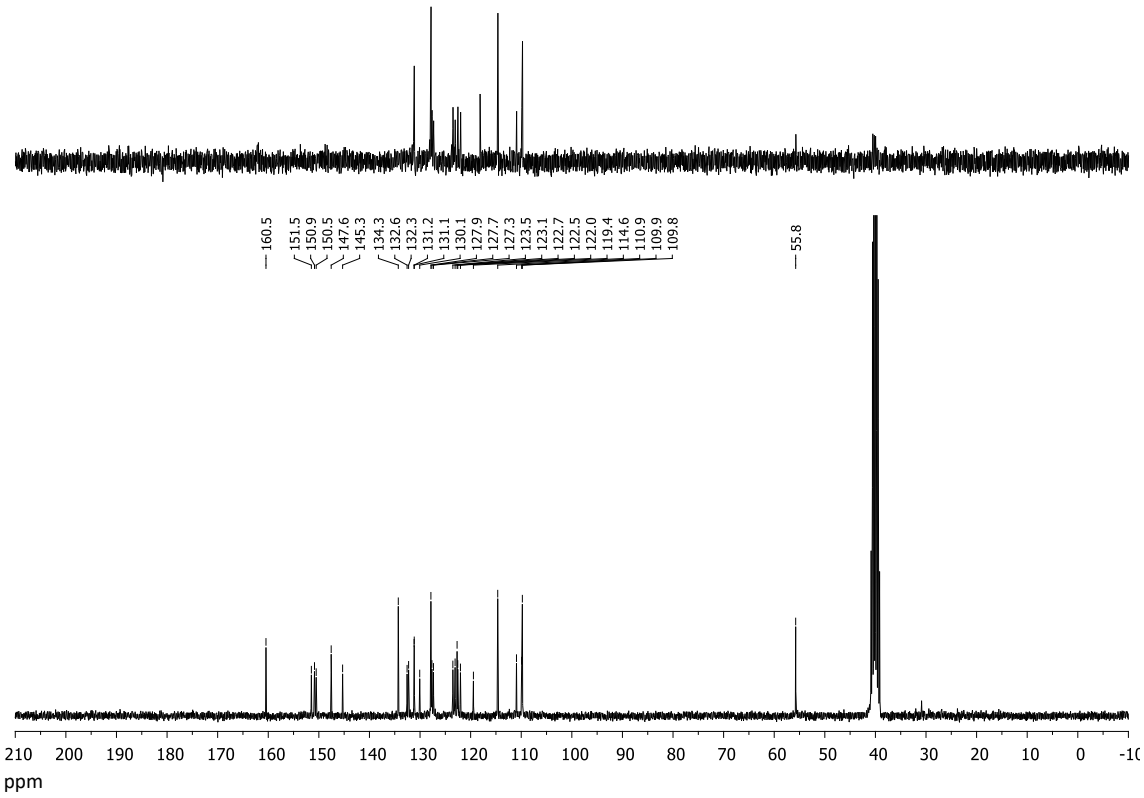

7.83
7.82
7.81
7.80
7.79
7.78
7.42
7.39
7.07
7.04
7.01
6.84
6.81
3.80
MeO
N
N
H
F
MeO
27
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

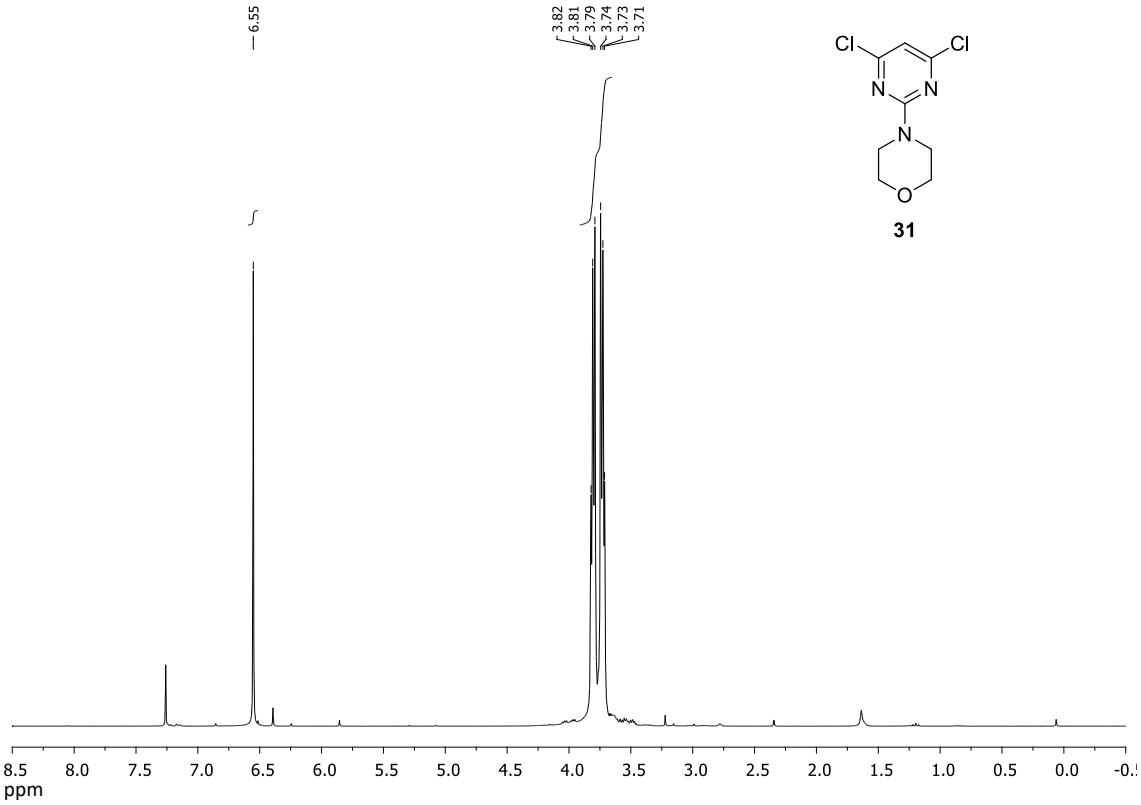

164.6
164.0
161.3
158.9
144.7
129.1
127.3
127.2
126.2
126.2
125.2
115.9
115.6
114.0
55.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

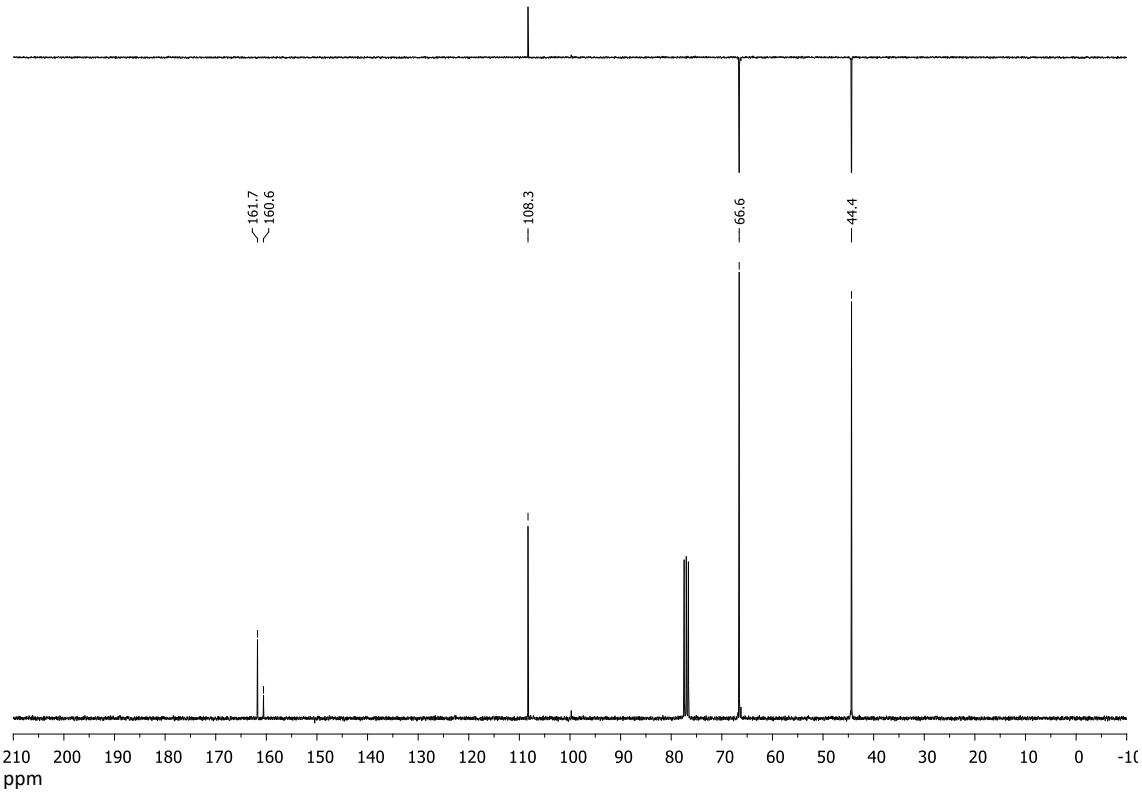

8.03
8.00
7.69
7.67
7.53
7.45
7.43
7.40
7.38
7.34
7.31
7.29
7.09
7.06
3.83
2.50
S
S
N
N
H
OMe
28
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

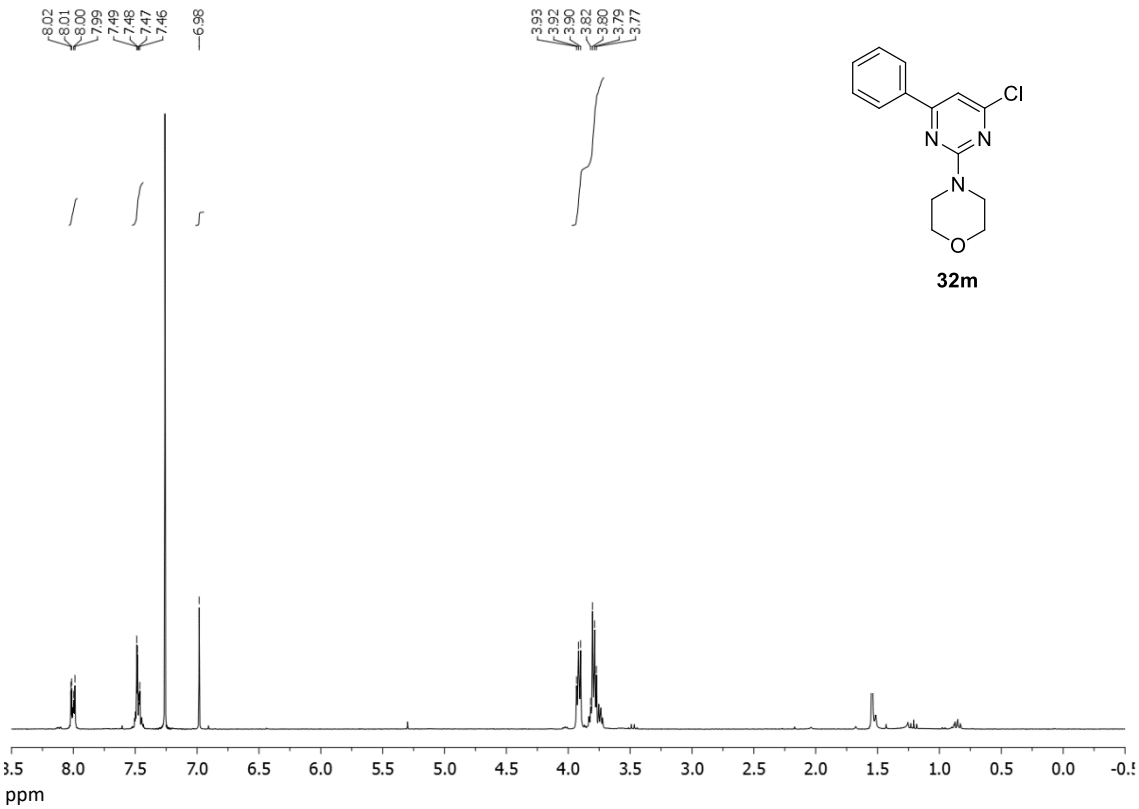

160.3
146.7
144.4
142.1
137.7
134.3
133.7
133.7
130.7
130.0
129.7
129.6
128.4
127.9
127.4
125.8
125.5
124.9
124.5
124.5
122.7
120.8
114.7
55.7
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

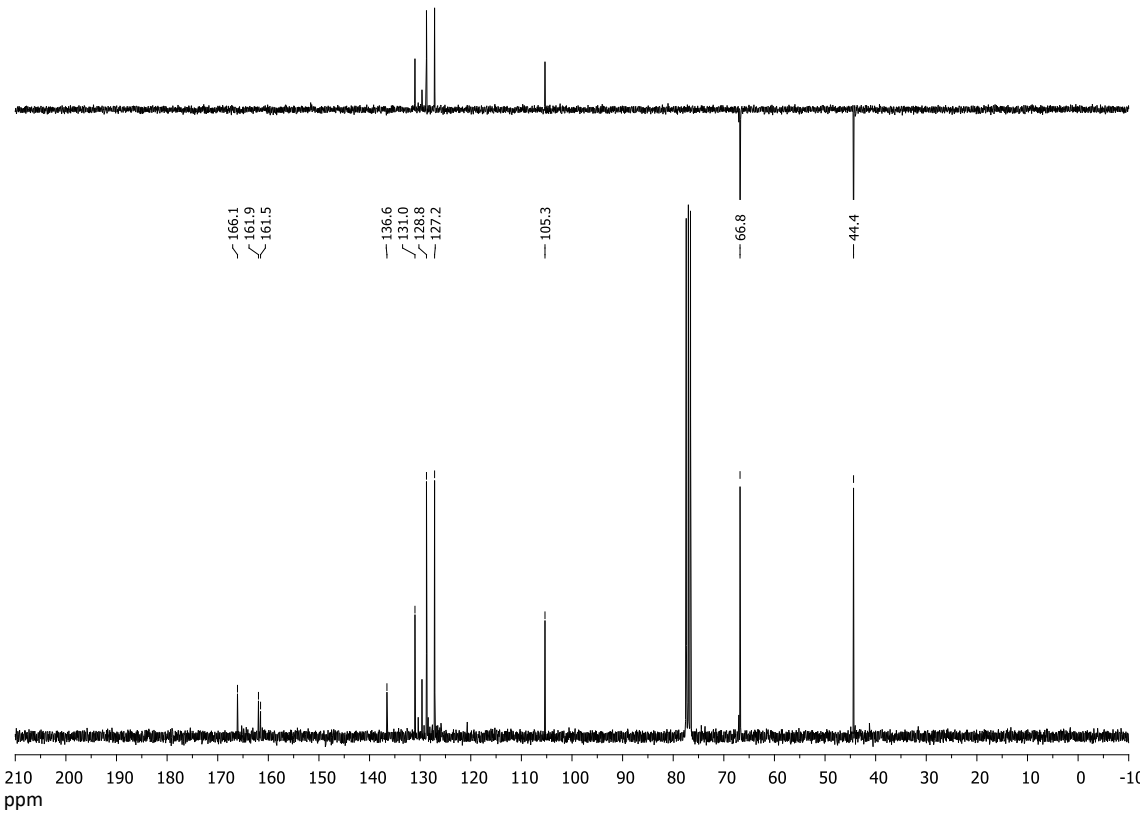

12.78
8.07
8.04
7.90
7.80
7.77
7.72
7.67
7.65
7.43
7.40
7.39
7.38
7.36
7.33
7.32
7.31
7.27
7.24
7.22
7.14
7.13
7.11
7.08
6.93
6.92
3.89
2.50
Cl
O
N
OMe
O
N
H
Cl
29
13.5
12.5
11.5
10.5
9.5
8.5
7.5
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm

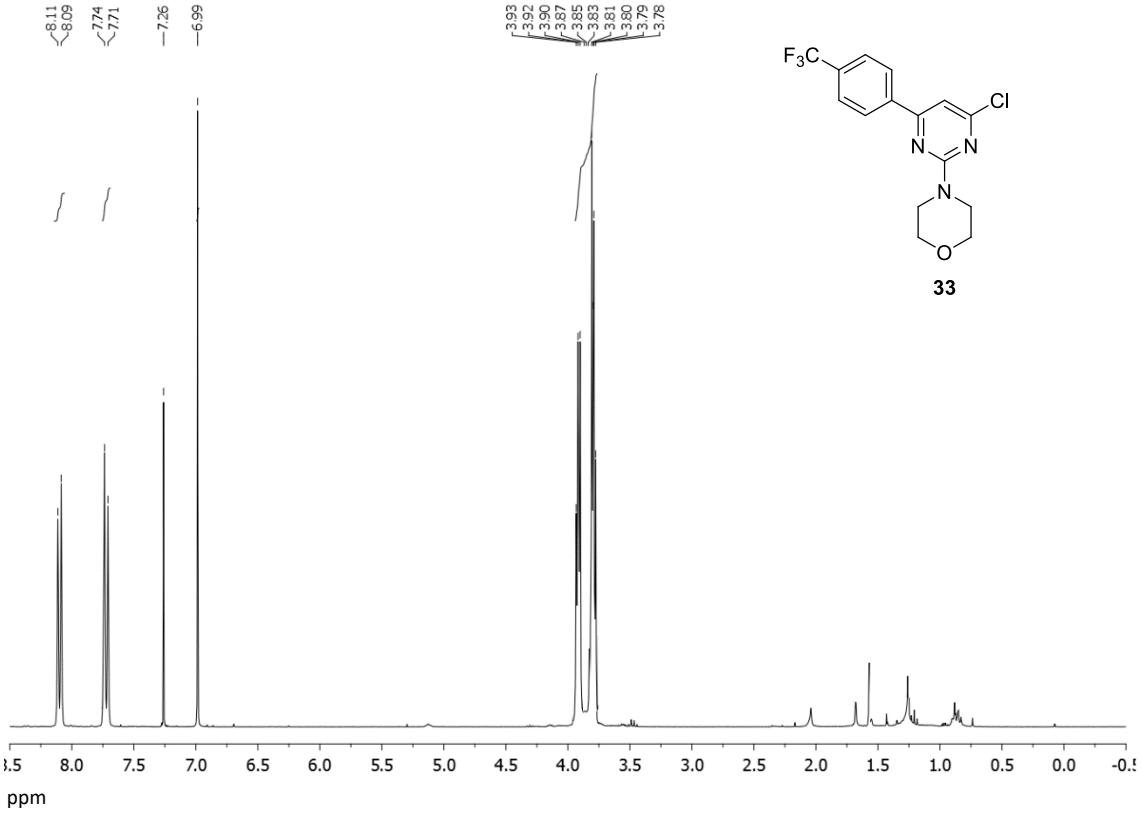

160.5
151.5
150.9
150.5
147.6
145.3
134.3
132.6
132.3
131.2
131.1
130.1
127.9
127.7
127.3
123.5
123.1
122.7
122.5
122.0
119.4
114.6
110.9
109.9
109.8
55.8
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

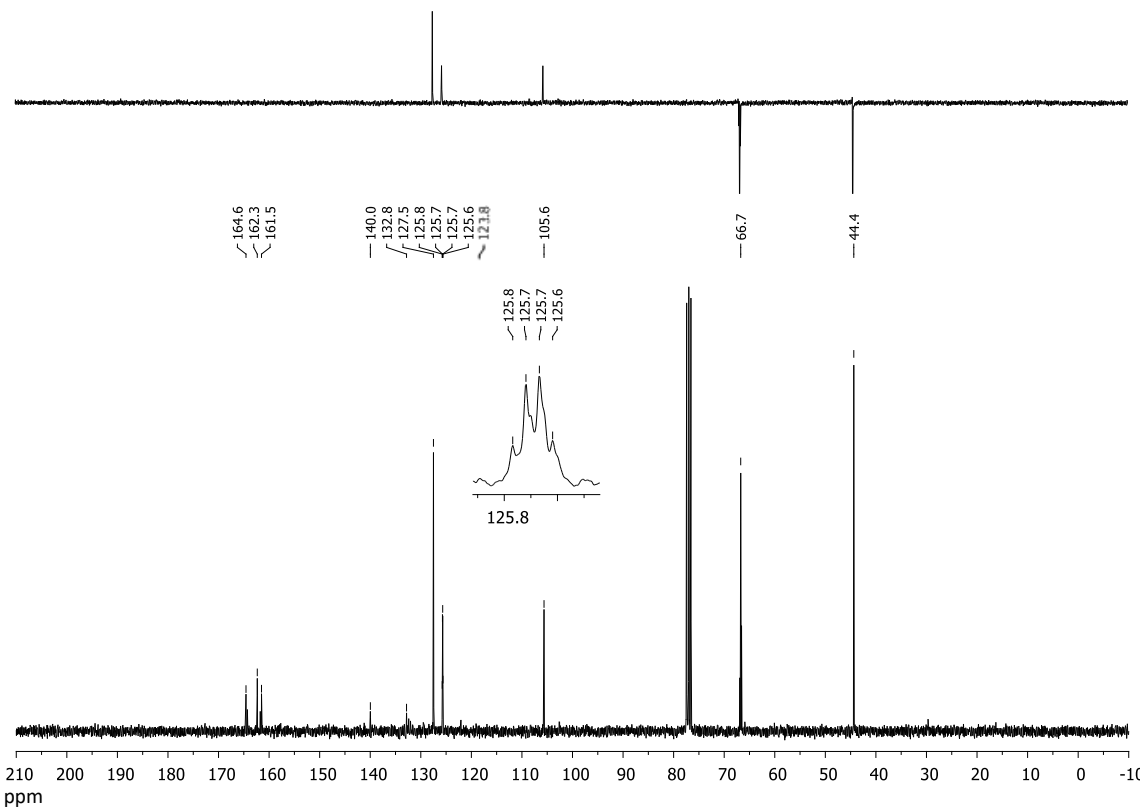

6.55
3.82
3.81
3.79
3.74
3.73
3.71
Cl
Cl
N
N
N
O
31
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

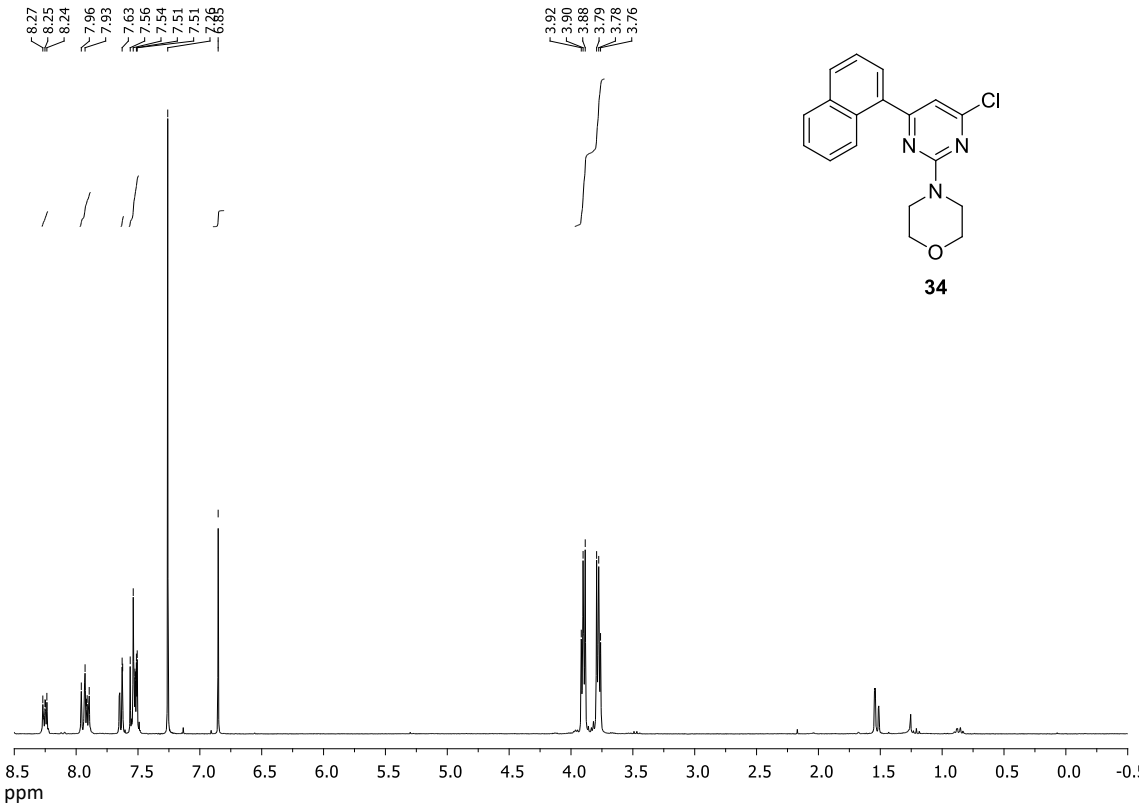

161.7
160.6
108.3
66.6
44.4
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

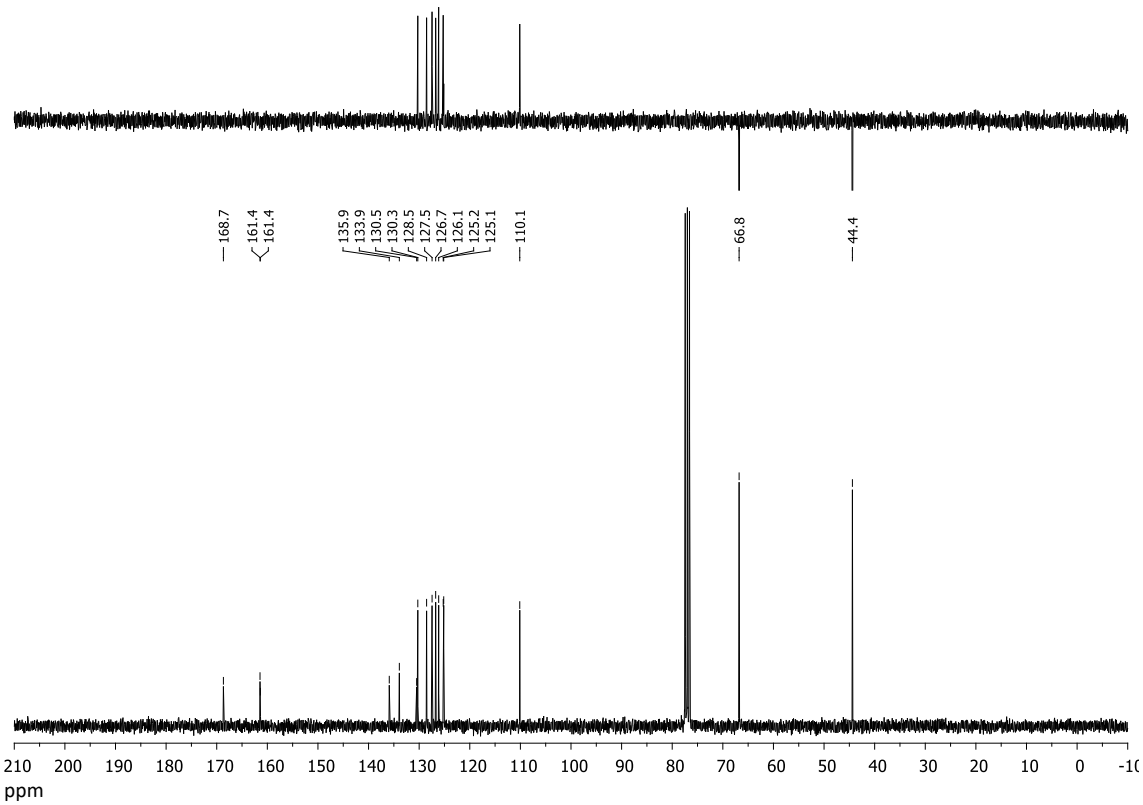

8.02
8.01
8.00
7.99
7.49
7.48
7.47
7.46
6.98
3.93
3.92
3.90
3.82
3.80
3.79
3.77
Cl
N
N
N
O
32m
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ppm

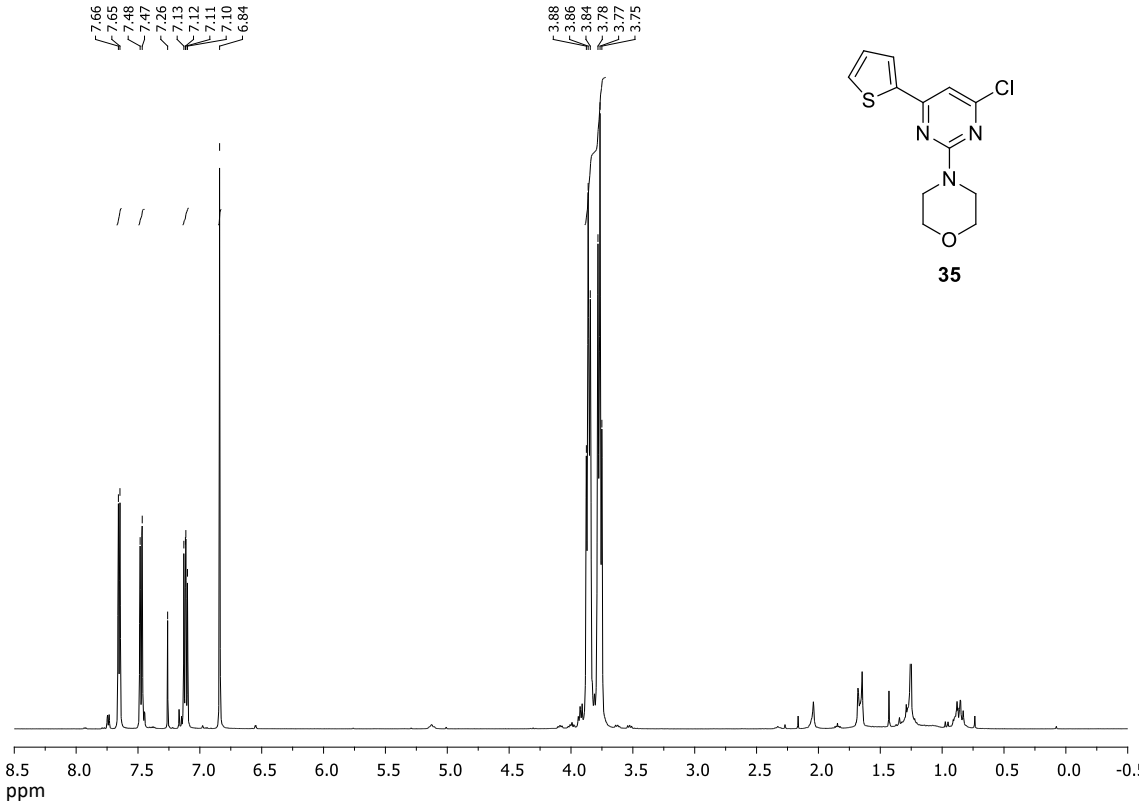

166.1
161.9
161.5
136.6
131.0
128.8
127.2
105.3
66.8
44.4
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

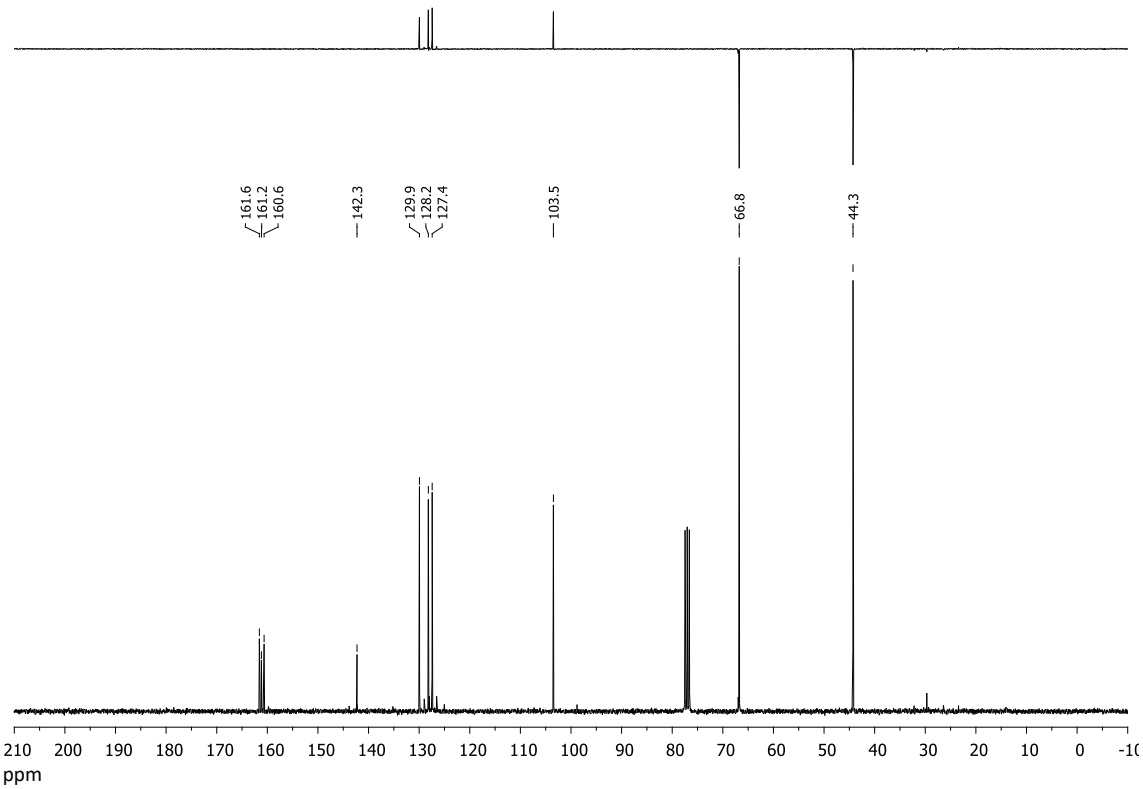

8.11
8.09
7.74
7.71
7.26
6.99
3.93
3.92
3.90
3.87
3.85
3.83
3.81
3.80
3.79
3.78
F3C
Cl
N
N
N
O
33
ppm

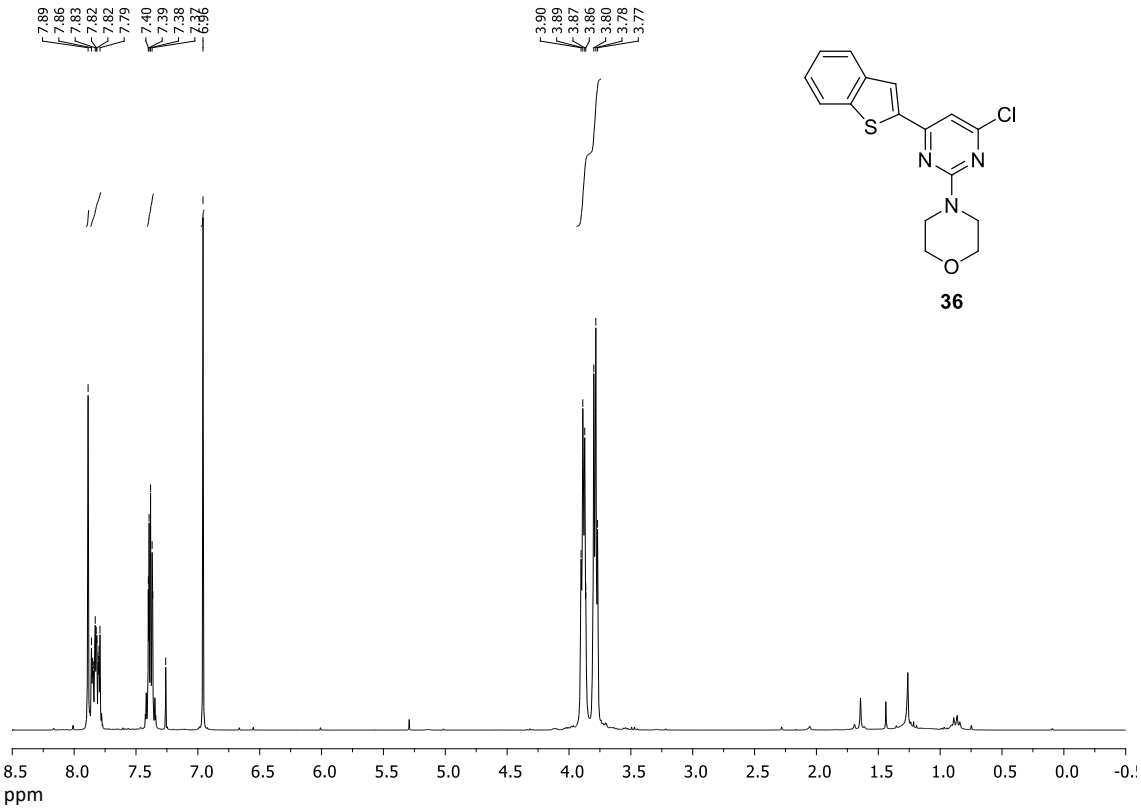

164.6
162.3
161.5
140.0
132.8
127.5
125.8
125.7
125.7
125.6
123.8
105.6
66.7
44.4
125.8
125.7
125.7
125.6
125.8
ppm

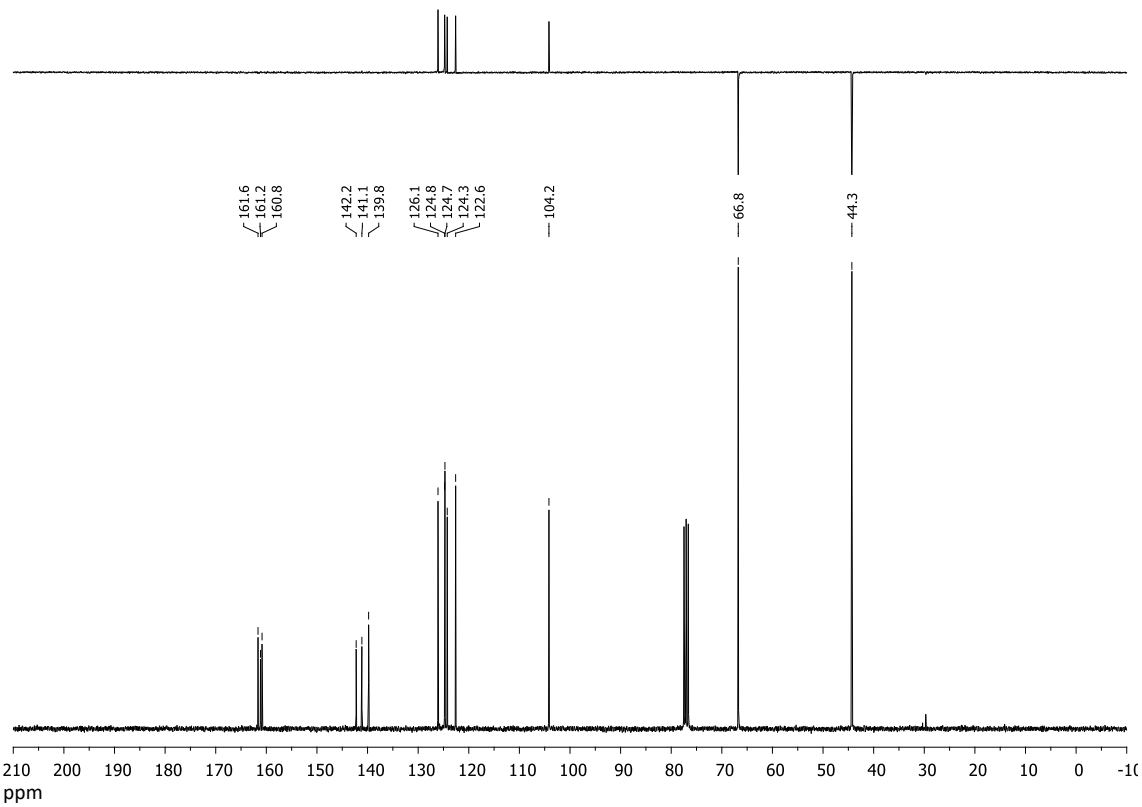

8.27
8.25
8.24
7.96
7.93
7.63
7.56
7.54
7.51
7.51
7.26
6.85
3.92
3.90
3.88
3.79
3.78
3.76
Cl
N
N
N
O
34
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

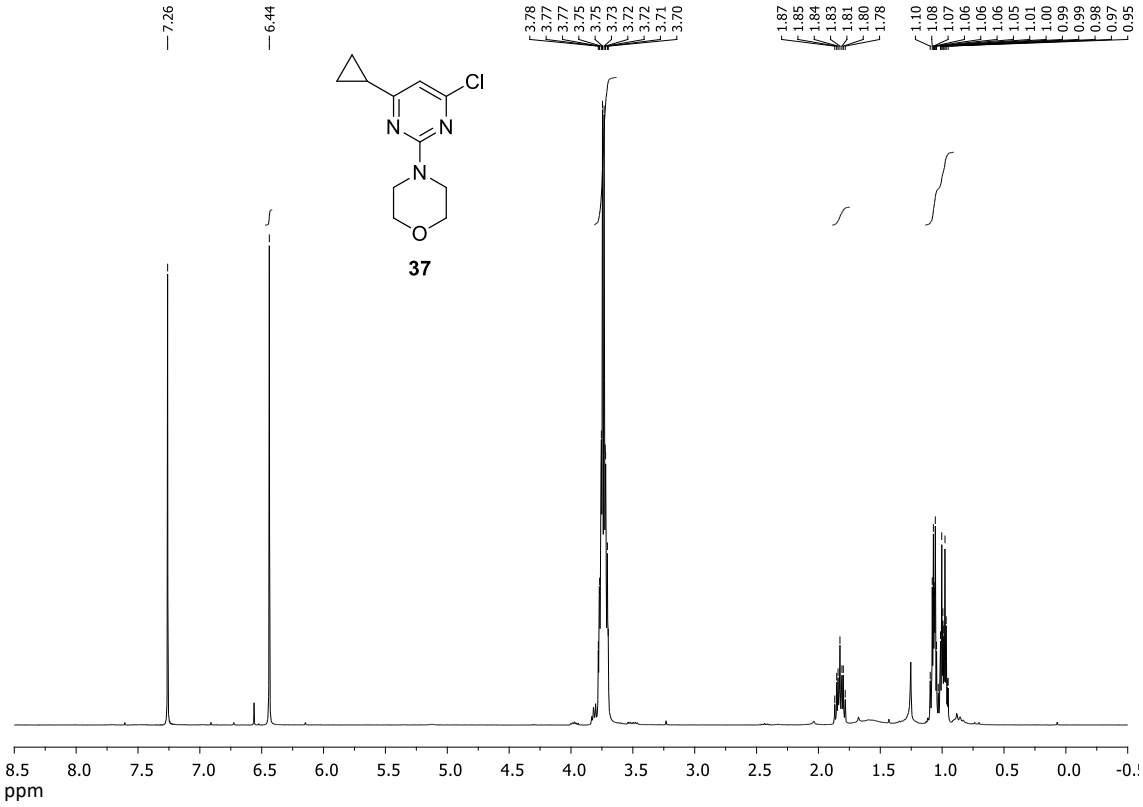

168.7
161.4
161.4
135.9
133.9
130.5
130.3
128.5
127.5
126.7
126.1
125.2
125.1
110.1
66.8
44.4
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

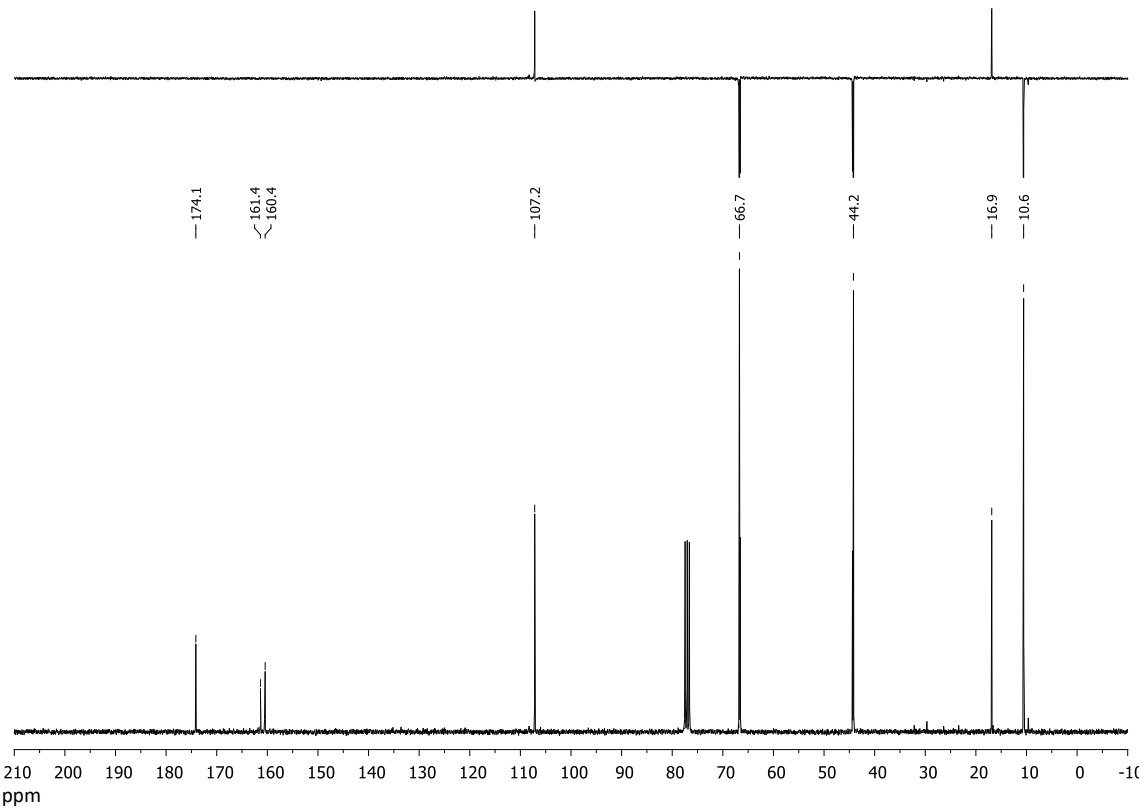

7.66
7.65
7.48
7.47
7.26
7.13
7.12
7.11
7.10
6.84
3.88
3.86
3.84
3.78
3.77
3.75
S
Cl
N
N
N
O
35
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

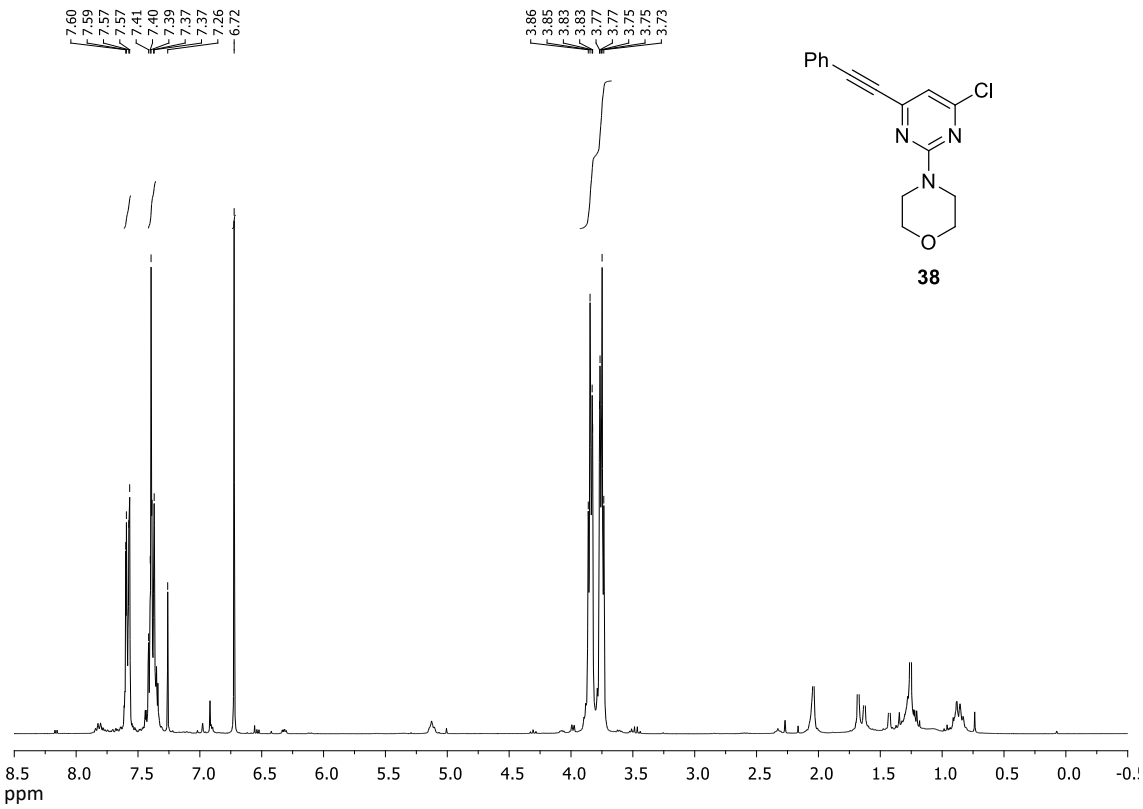

161.6
161.2
160.6
142.3
129.9
128.2
127.4
103.5
66.8
44.3
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

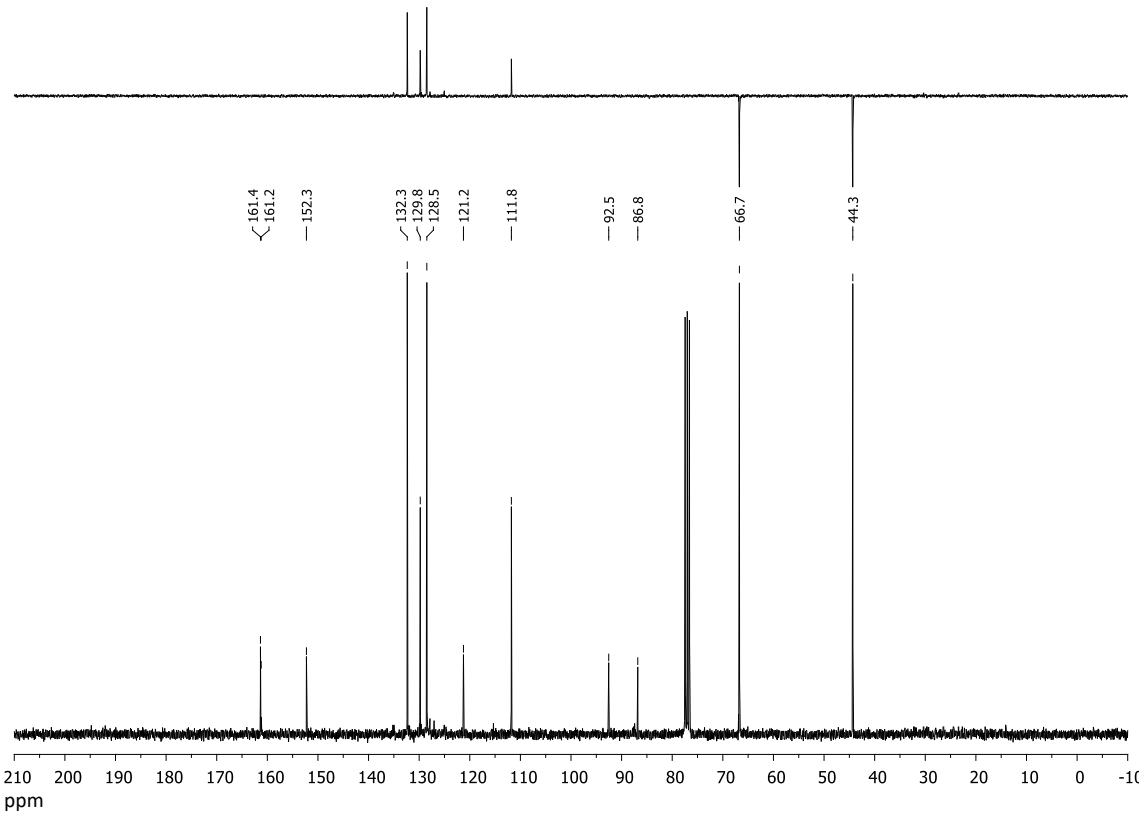

7.89
7.86
7.83
7.82
7.82
7.79
7.40
7.39
7.38
7.37
6.96
3.90
3.89
3.87
3.86
3.80
3.78
3.77
S
Cl
N
N
N
O
36
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

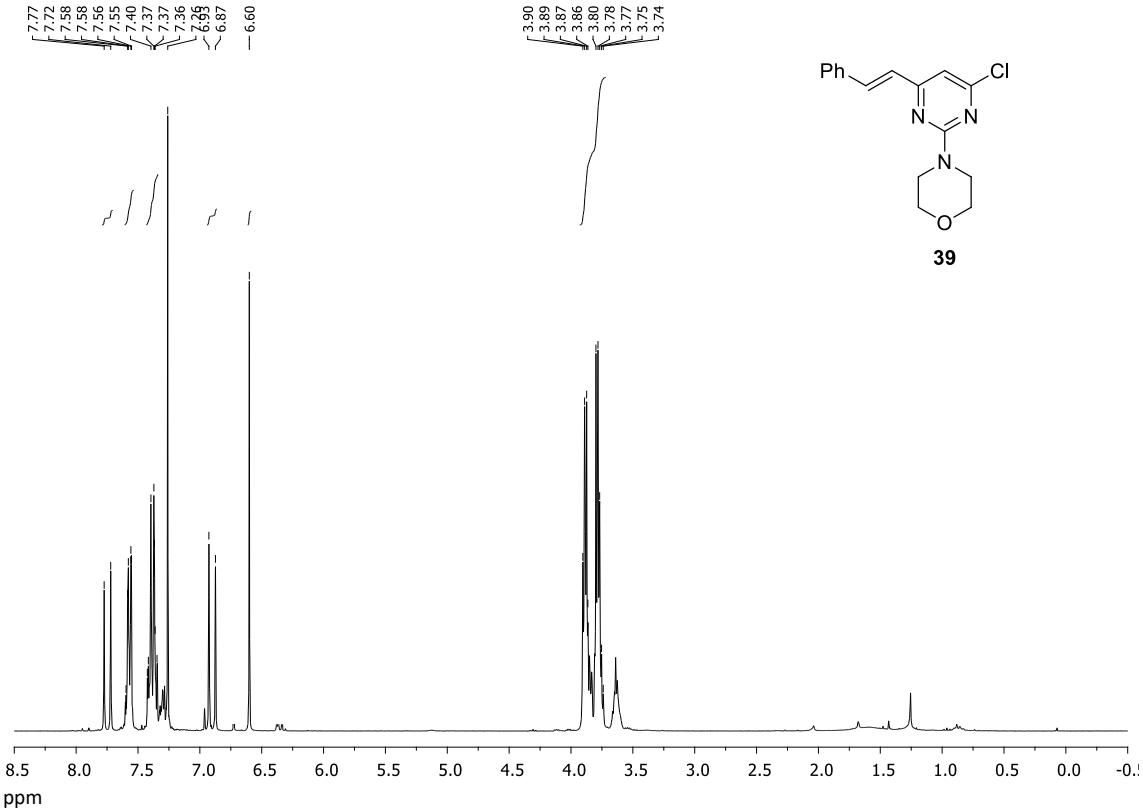

161.6
161.2
160.8
142.2
141.1
139.8
126.1
124.8
124.7
124.3
122.6
104.2
66.8
44.3
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

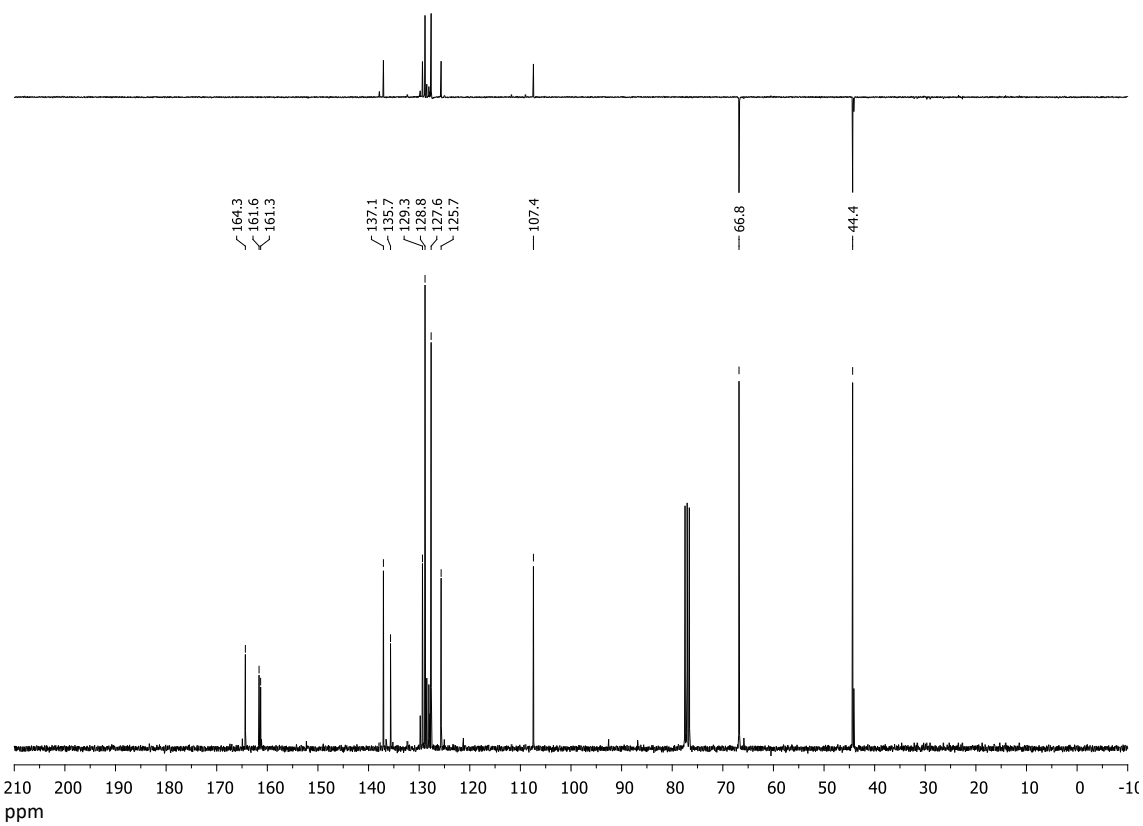

7.26
6.44
3.78
3.77
3.77
3.77
3.75
3.75
3.73
3.72
3.72
3.71
3.70
1.87
1.85
1.84
1.83
1.81
1.80
1.78
1.10
1.08
1.07
1.06
1.06
1.06
1.05
1.01
1.00
0.99
0.99
0.98
0.97
0.95
Cl
N
N
N
O
37
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

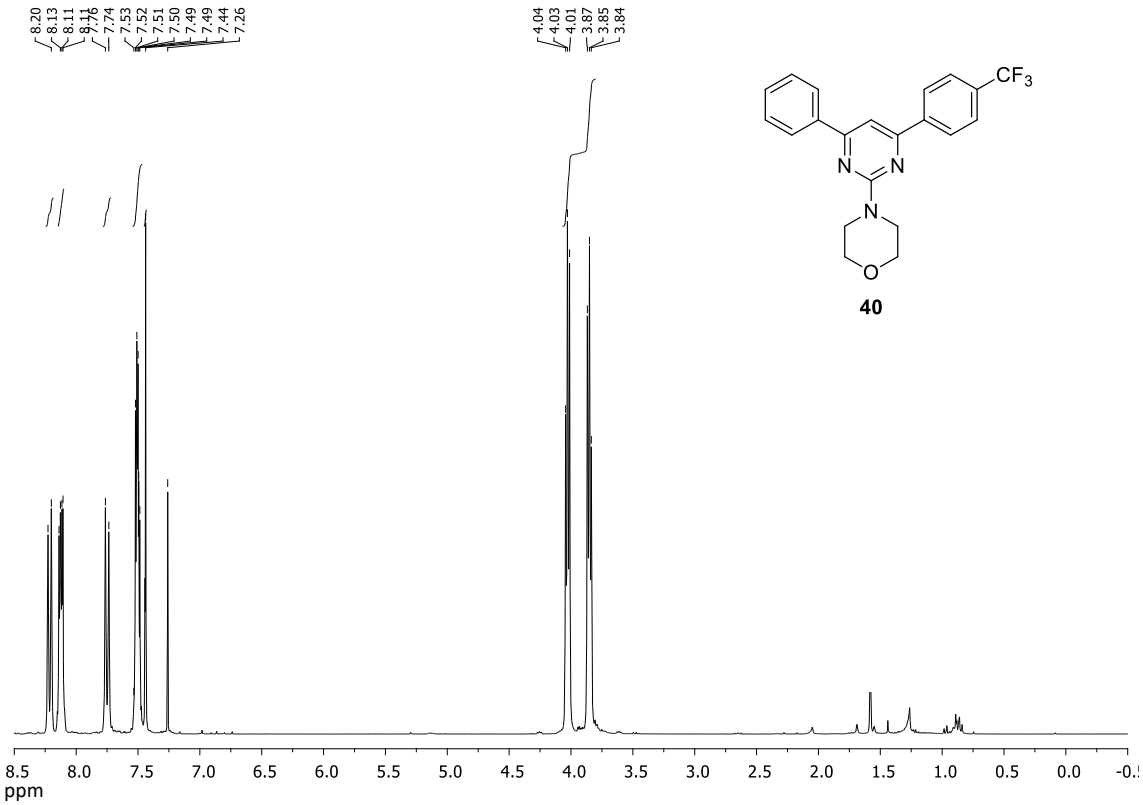

174.1
161.4
160.4
107.2
66.7
44.2
16.9
10.6
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

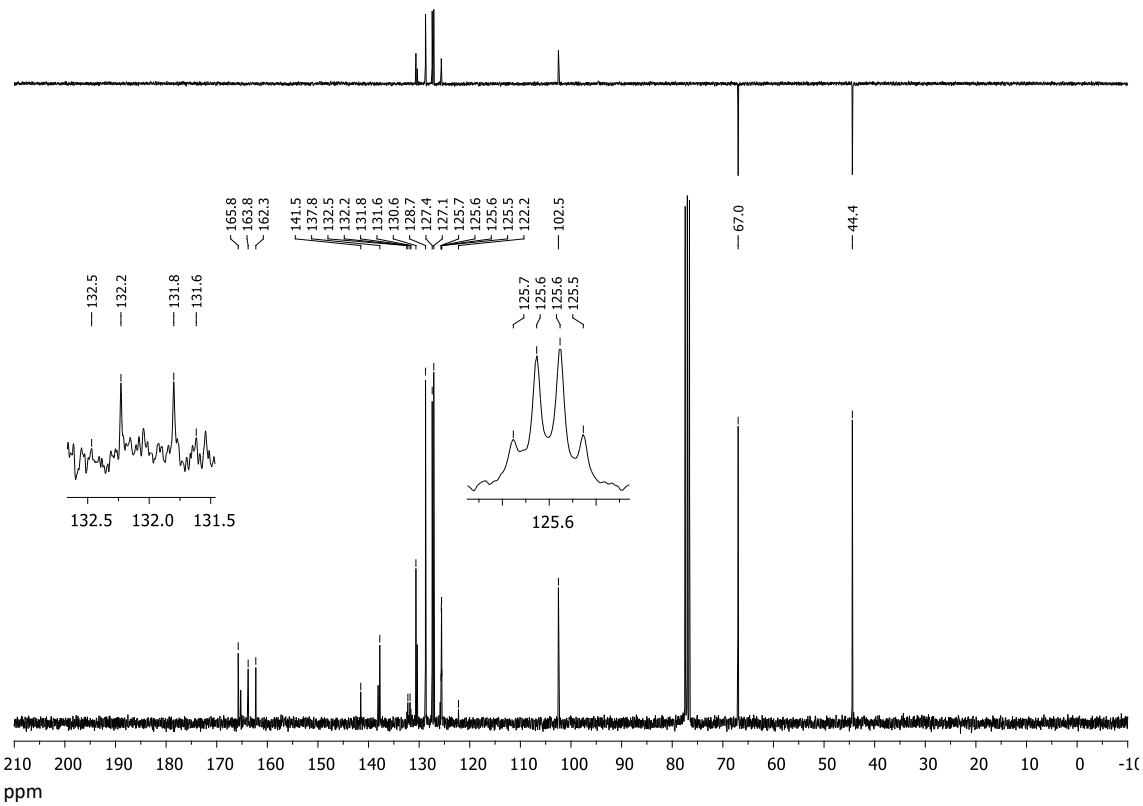

7.60
7.59
7.57
7.57
7.41
7.40
7.39
7.37
7.37
7.26
6.72
3.86
3.85
3.83
3.83
3.77
3.77
3.75
3.75
3.73
Ph
Cl
N
N
N
O
38
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

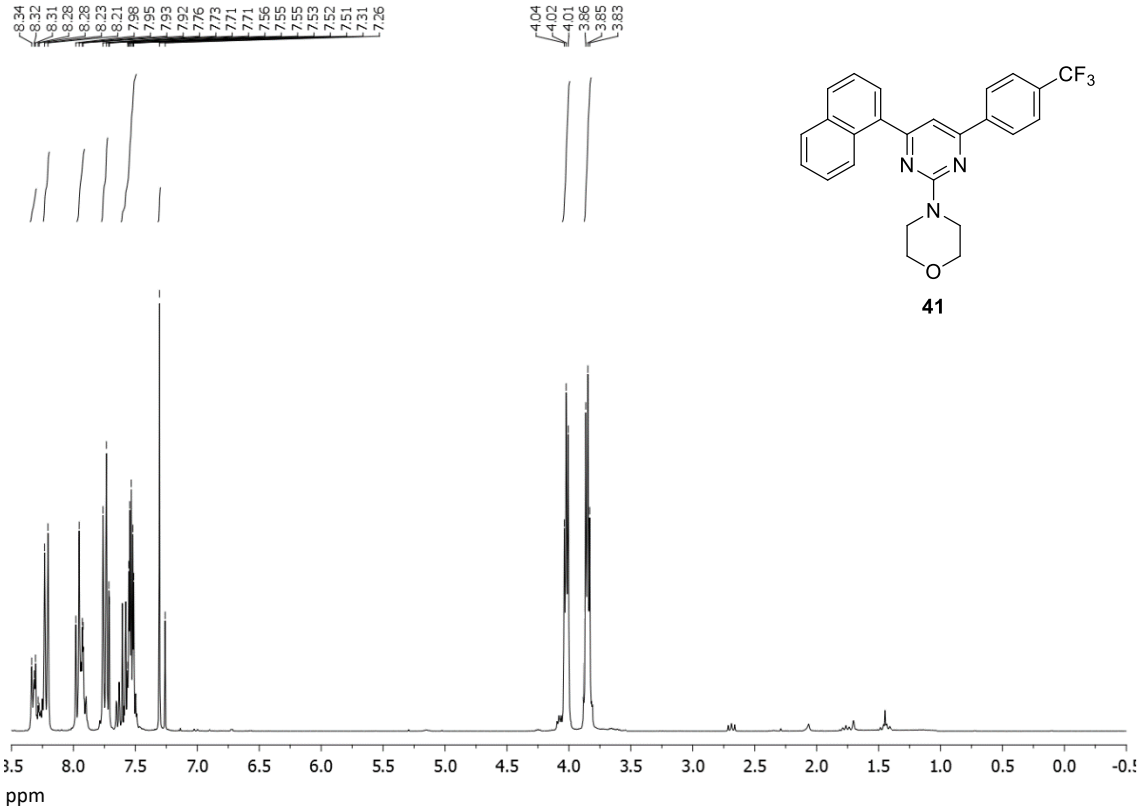

161.4
161.2
152.3
132.3
129.8
128.5
121.2
111.8
92.5
86.8
66.7
44.3
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

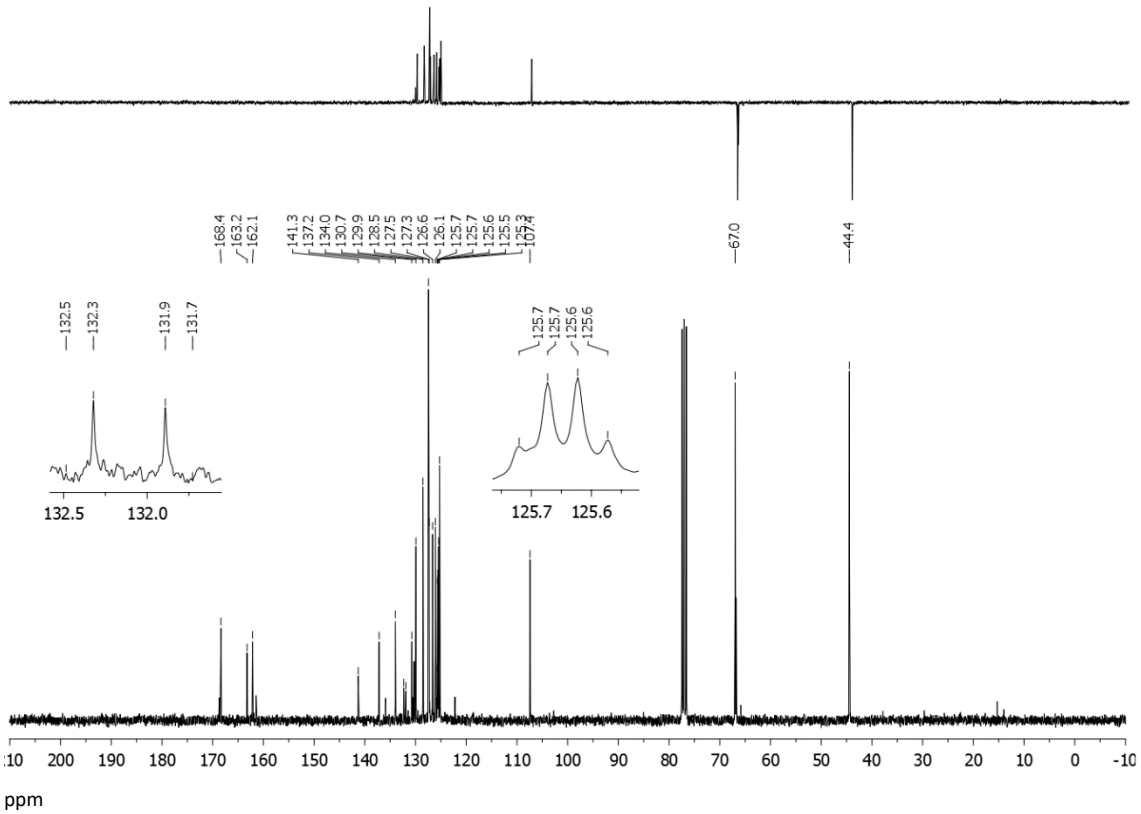

7.77
7.72
7.58
7.58
7.56
7.55
7.40
7.37
7.37
7.37
7.36
7.26
6.93
6.87
6.60
3.90
3.89
3.87
3.86
3.80
3.78
3.77
3.75
3.74
Ph
Cl
N
N
N
O
39
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

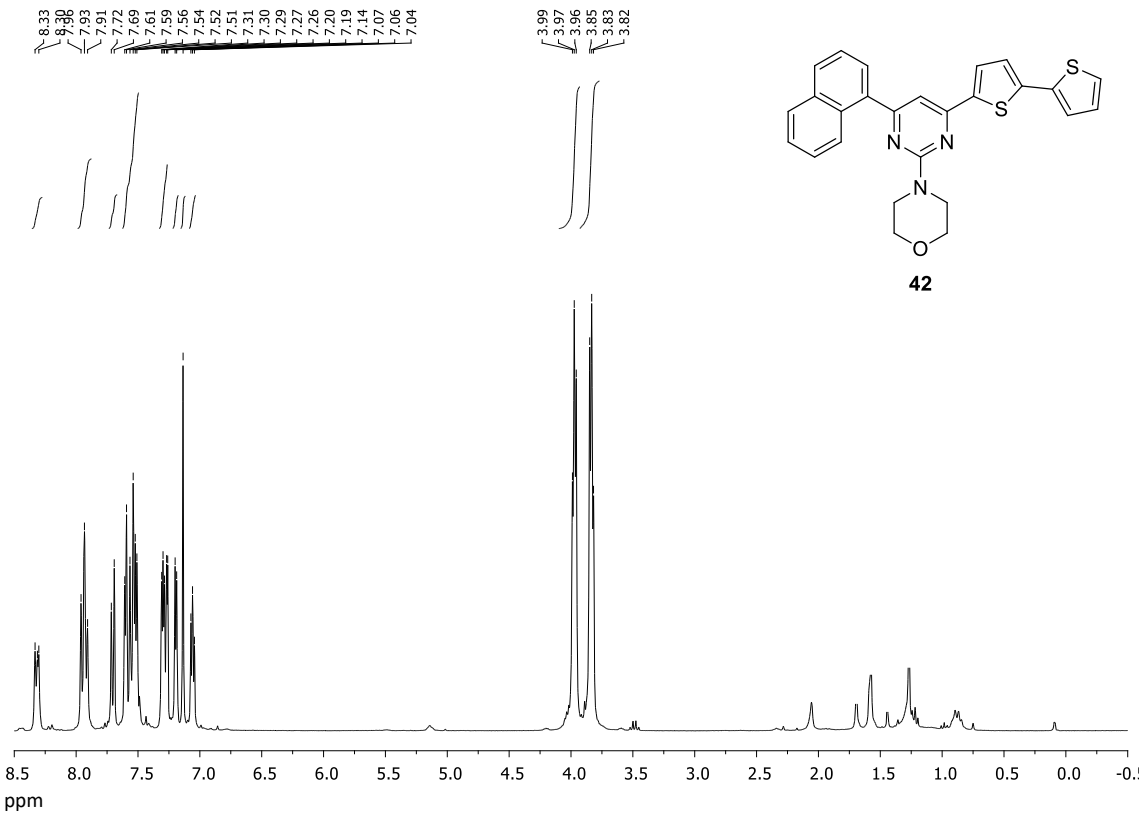

164.3
161.6
161.3
137.1
135.7
129.3
128.8
127.6
125.7
107.4
66.8
44.4
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

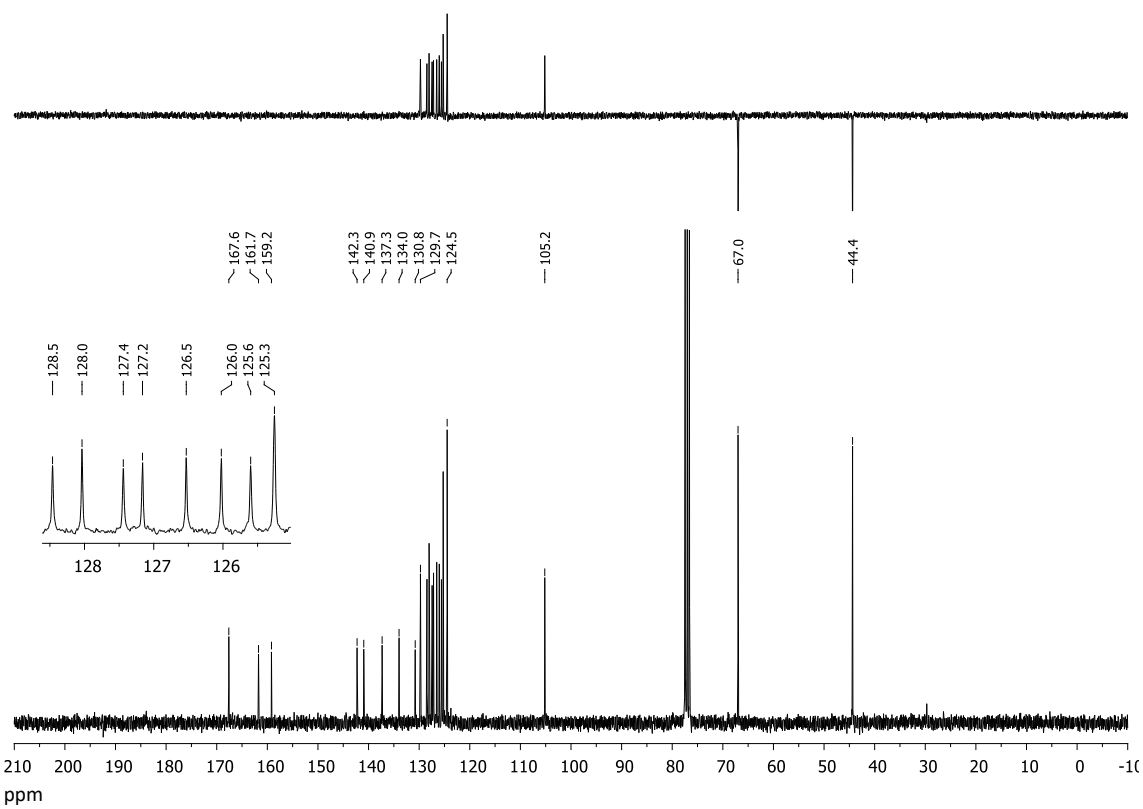

8.20
8.13
8.11
8.11
7.76
7.74
7.53
7.52
7.51
7.50
7.49
7.49
7.44
7.26
4.04
4.03
4.01
3.87
3.85
3.84
CF3
N
N
N
O
40
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

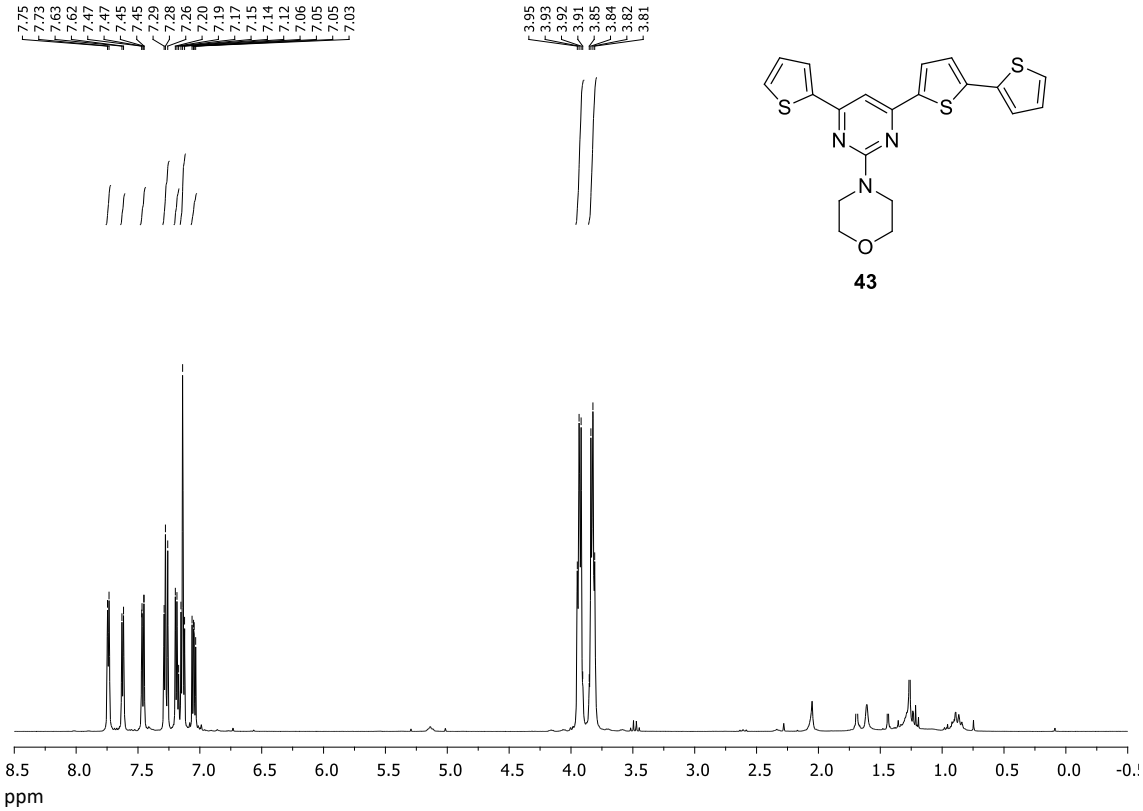

165.8
163.8
162.3
141.5
137.8
132.5
132.2
131.8
131.6
130.6
128.7
127.4
127.1
125.7
125.6
125.6
125.5
122.2
102.5
67.0
44.4
132.5
132.2
131.8
131.6
132.5 132.0 131.5
125.7
125.6
125.6
125.5
125.6
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

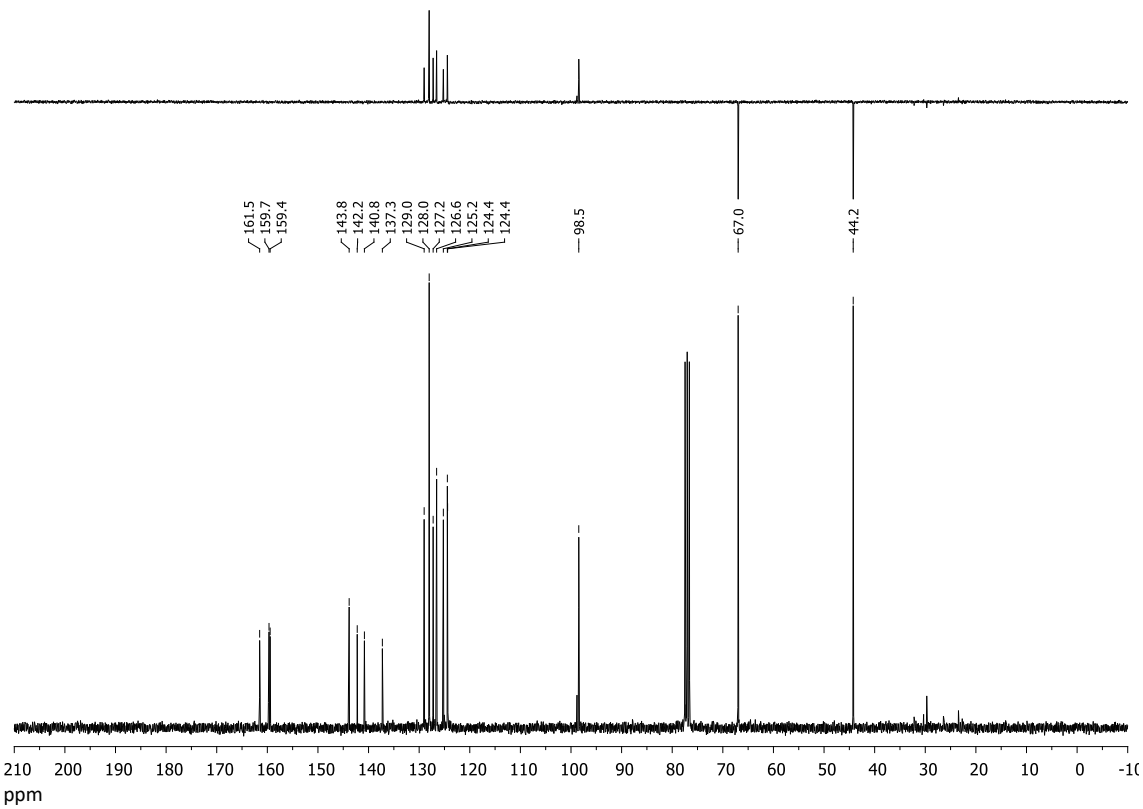

8.34
8.32
8.31
8.28
8.28
8.23
8.21
7.98
7.95
7.93
7.92
7.76
7.73
7.71
7.71
7.56
7.55
7.55
7.53
7.52
7.51
7.31
7.26
4.04
4.02
4.01
3.86
3.85
3.83
CF3
N
N
N
O
41
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ppm

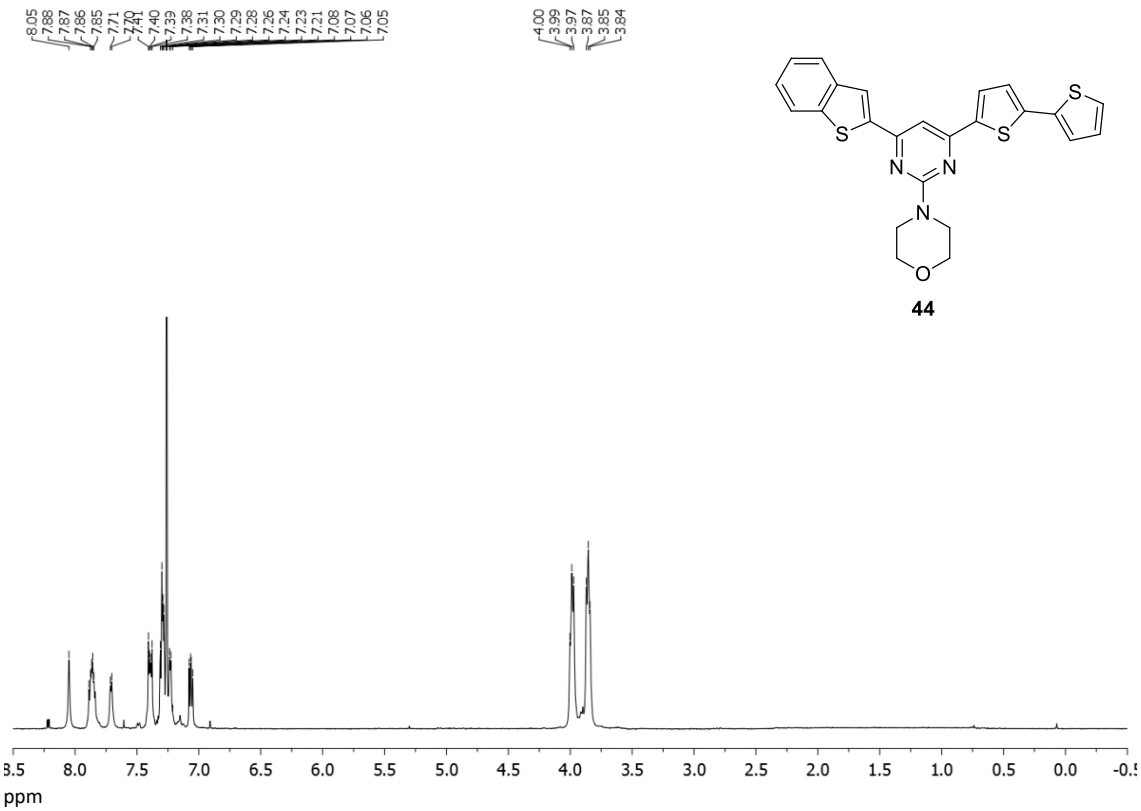

168.4
163.2
162.1
141.3
137.2
134.0
130.7
129.9
128.5
127.5
127.3
126.6
126.1
125.7
125.7
125.6
125.5
125.3
107.4
67.0
44.4
132.5
132.3
131.9
131.7
132.5
132.0
125.7
125.7
125.6
125.6
125.7
125.6
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

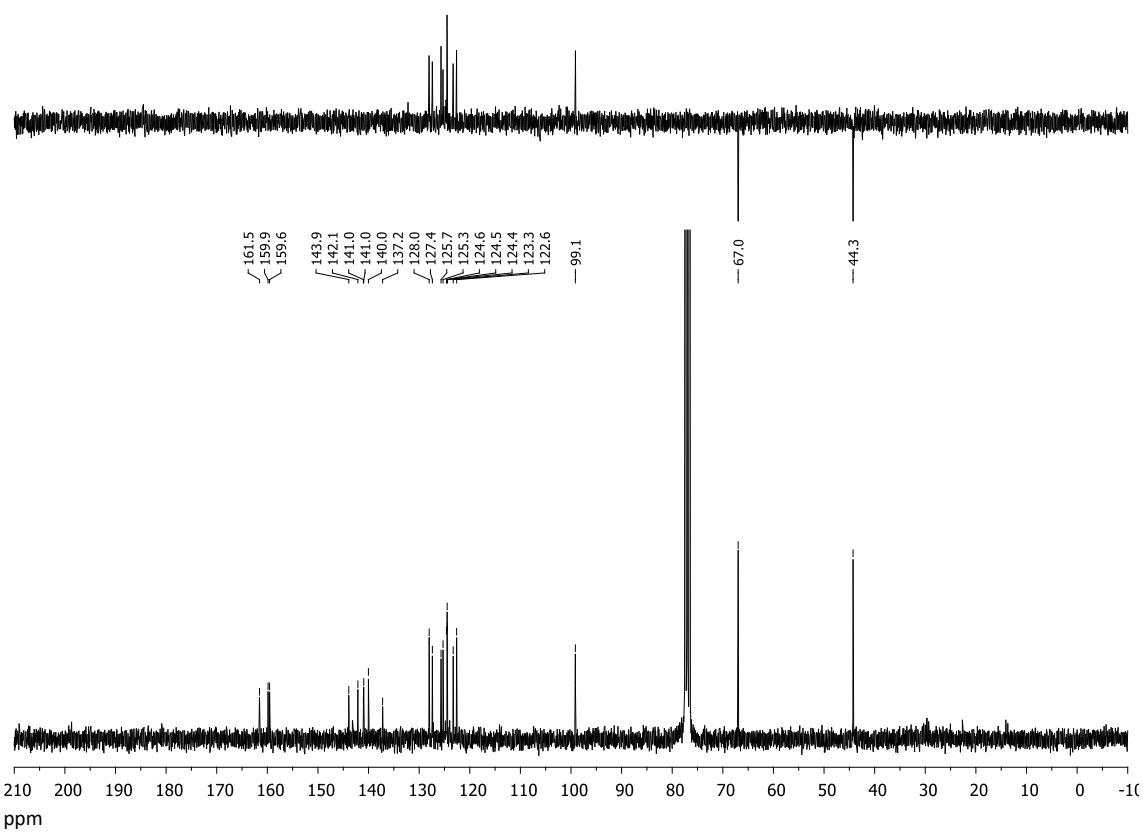

8.33
8.30
8.30
7.93
7.91
7.72
7.69
7.61
7.59
7.56
7.54
7.52
7.51
7.31
7.30
7.29
7.27
7.26
7.20
7.19
7.14
7.07
7.06
7.04
3.99
3.97
3.96
3.85
3.83
3.82
S
S
N
N
N
O
42
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

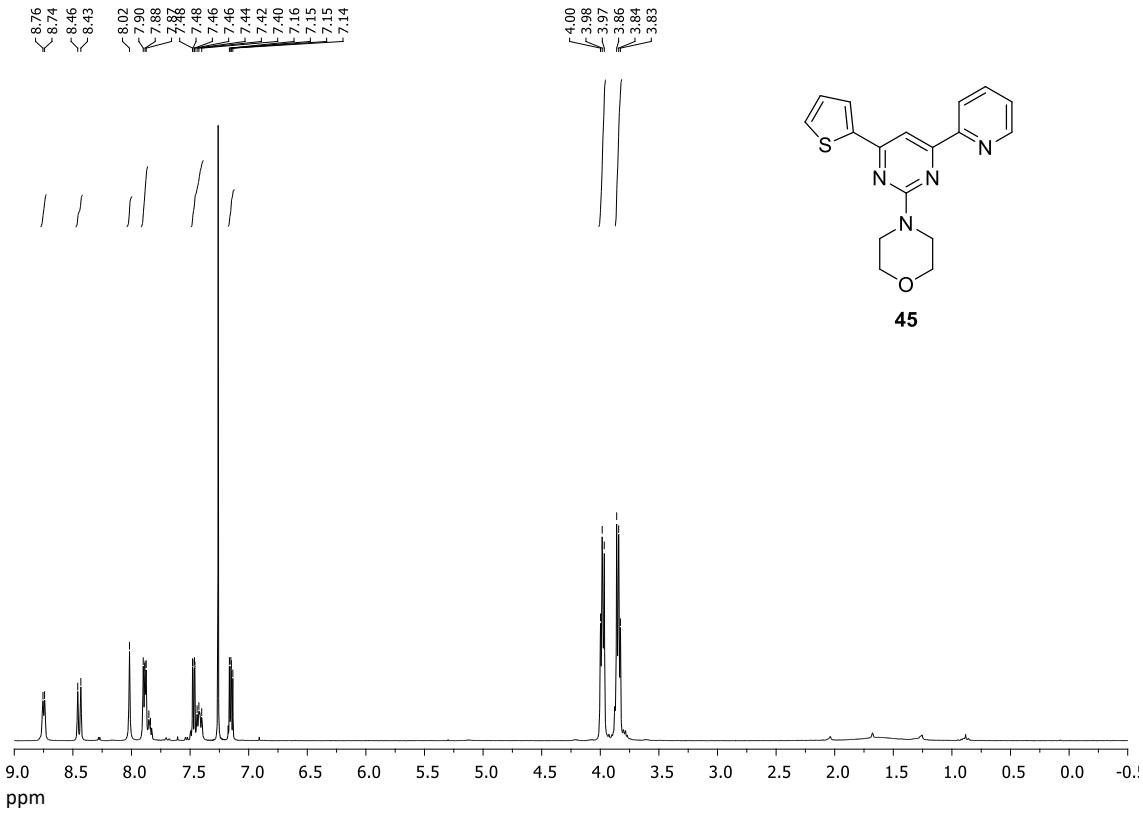

167.6
161.7
159.2
142.3
140.9
137.3
134.0
130.8
129.7
124.5
105.2
67.0
44.4
128.5
128.0
127.4
127.2
126.5
126.0
125.6
125.3
128 127 126
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

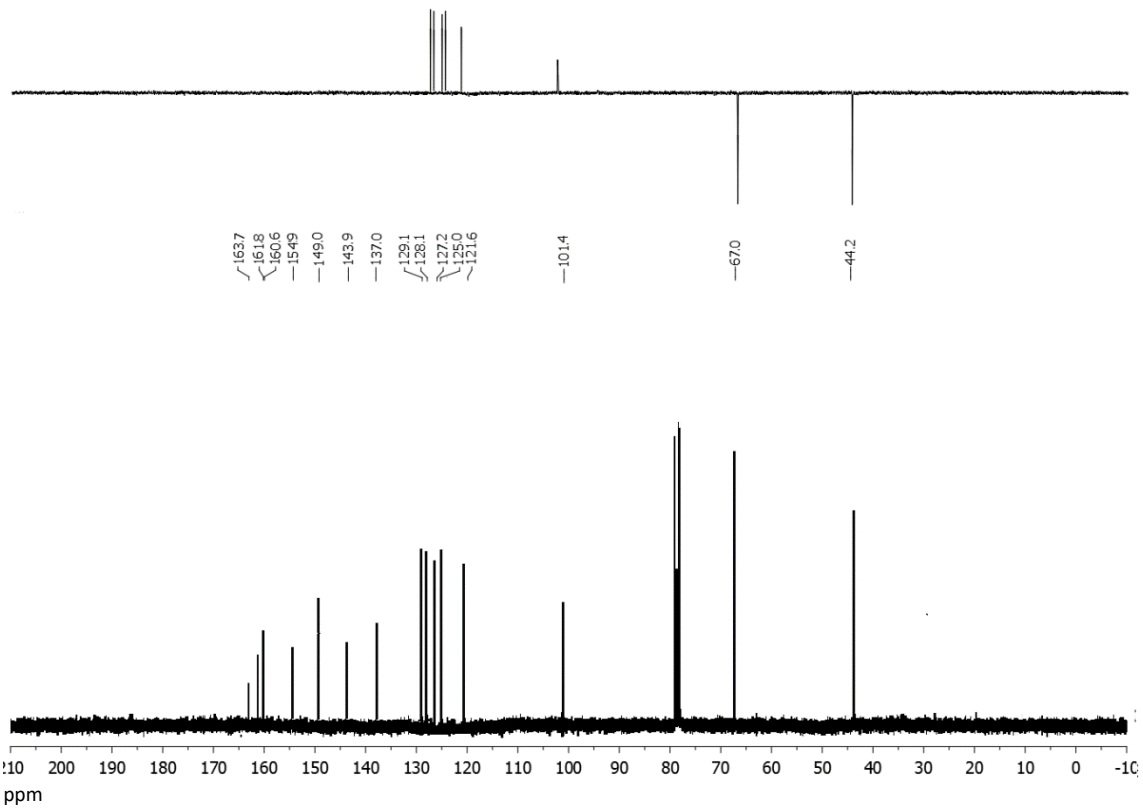

7.75
7.73
7.63
7.62
7.47
7.47
7.45
7.45
7.29
7.28
7.26
7.20
7.19
7.17
7.15
7.14
7.12
7.06
7.05
7.05
7.03
3.95
3.93
3.92
3.91
3.85
3.84
3.82
3.81
S
S
S
N
N
N
O
43
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

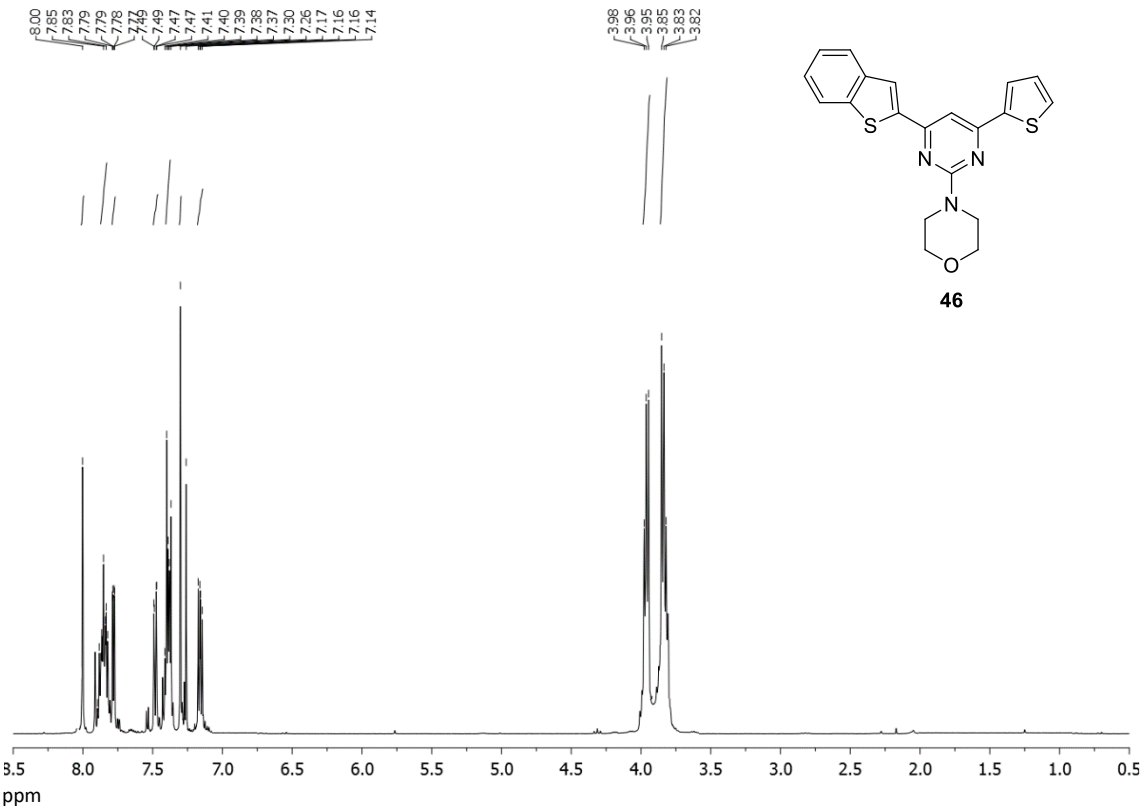

161.5
159.7
159.4
143.8
142.2
140.8
137.3
129.0
128.0
127.2
126.6
125.2
124.4
124.4
98.5
67.0
44.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

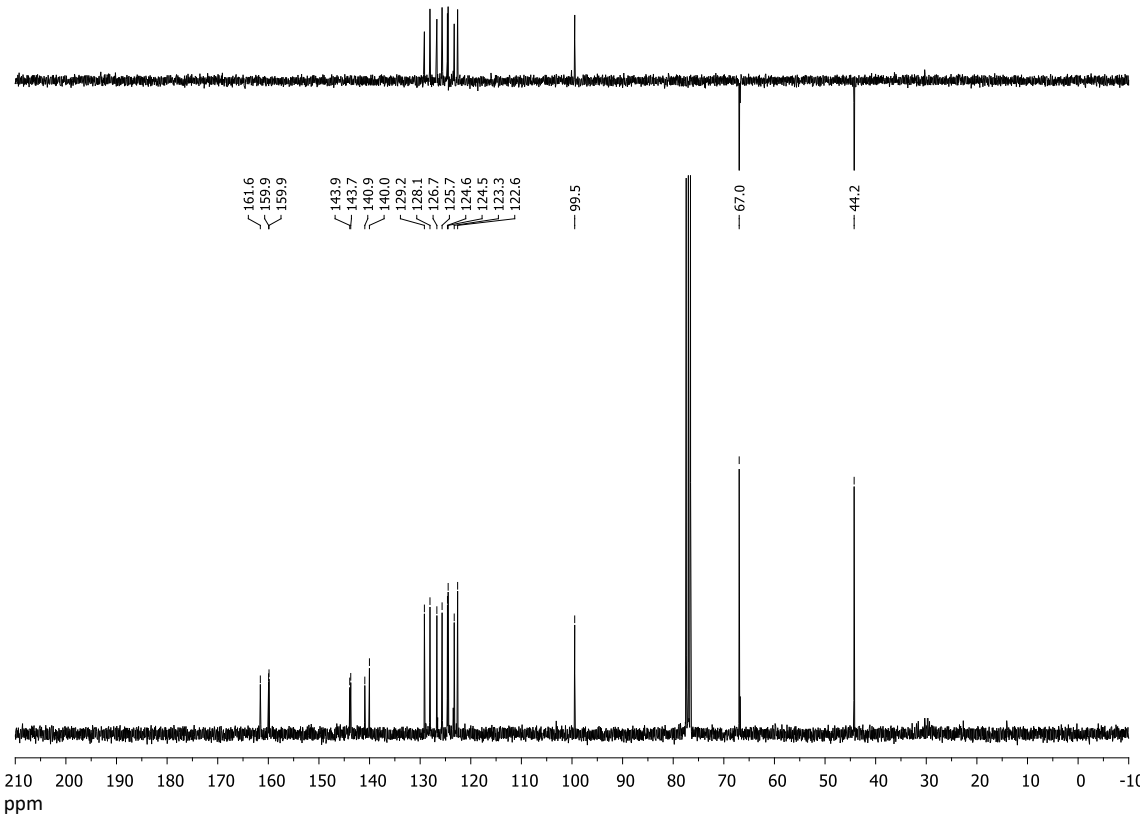

8.05
7.88
7.87
7.86
7.85
7.71
7.40
7.39
7.38
7.31
7.30
7.29
7.28
7.26
7.24
7.23
7.21
7.08
7.07
7.06
7.05
4.00
3.99
3.97
3.87
3.85
3.84
S
S
S
N
N
N
O
44
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ppm

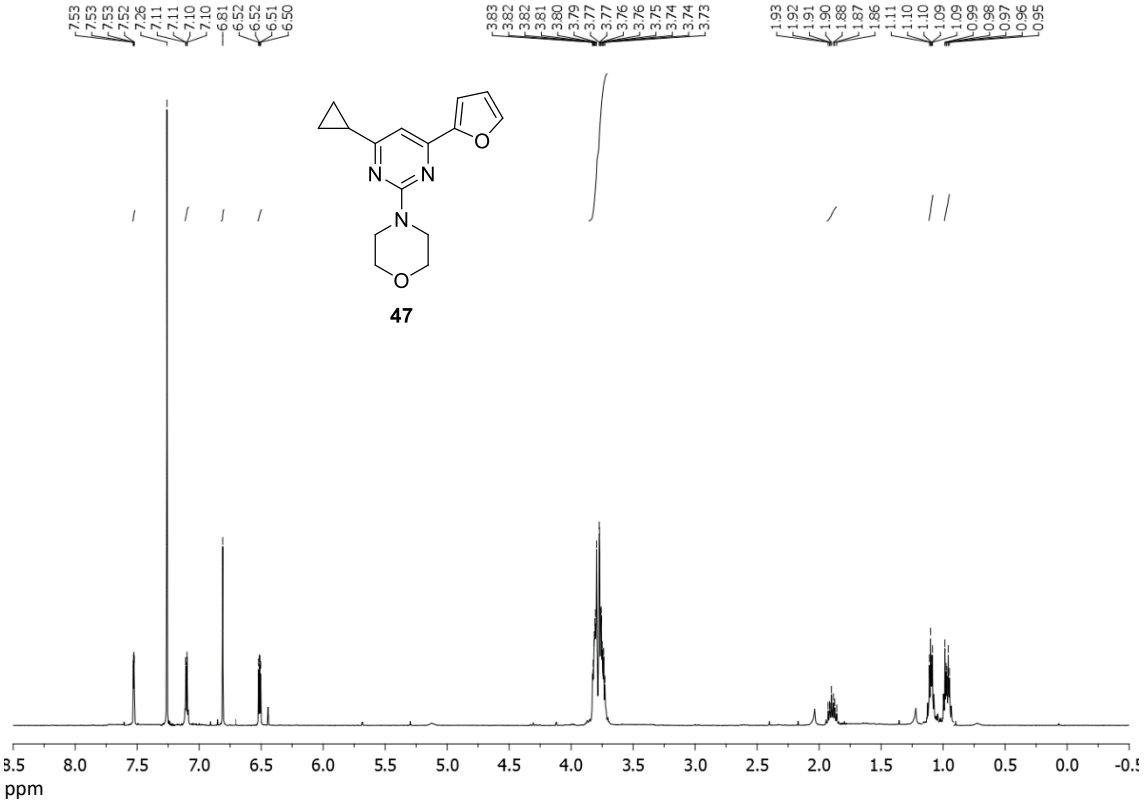

161.5
159.9
159.6
143.9
142.1
141.0
141.0
140.0
137.2
128.0
127.4
125.7
125.3
124.6
124.5
124.4
123.3
122.6
99.1
67.0
44.3
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

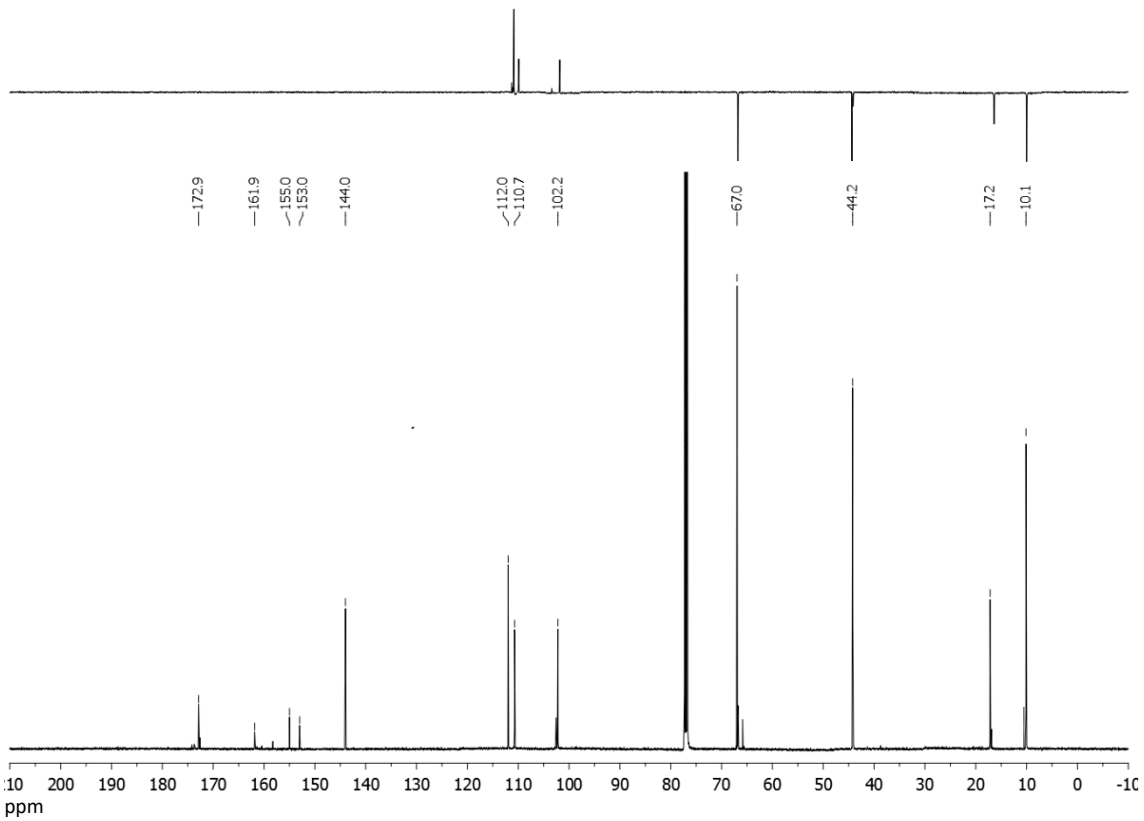

8.76
8.74
8.46
8.43
8.02
7.90
7.88
7.48
7.46
7.46
7.44
7.42
7.40
7.16
7.15
7.15
7.14
4.00
3.98
3.97
3.86
3.84
3.83
S
N
N
N
N
O
45
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

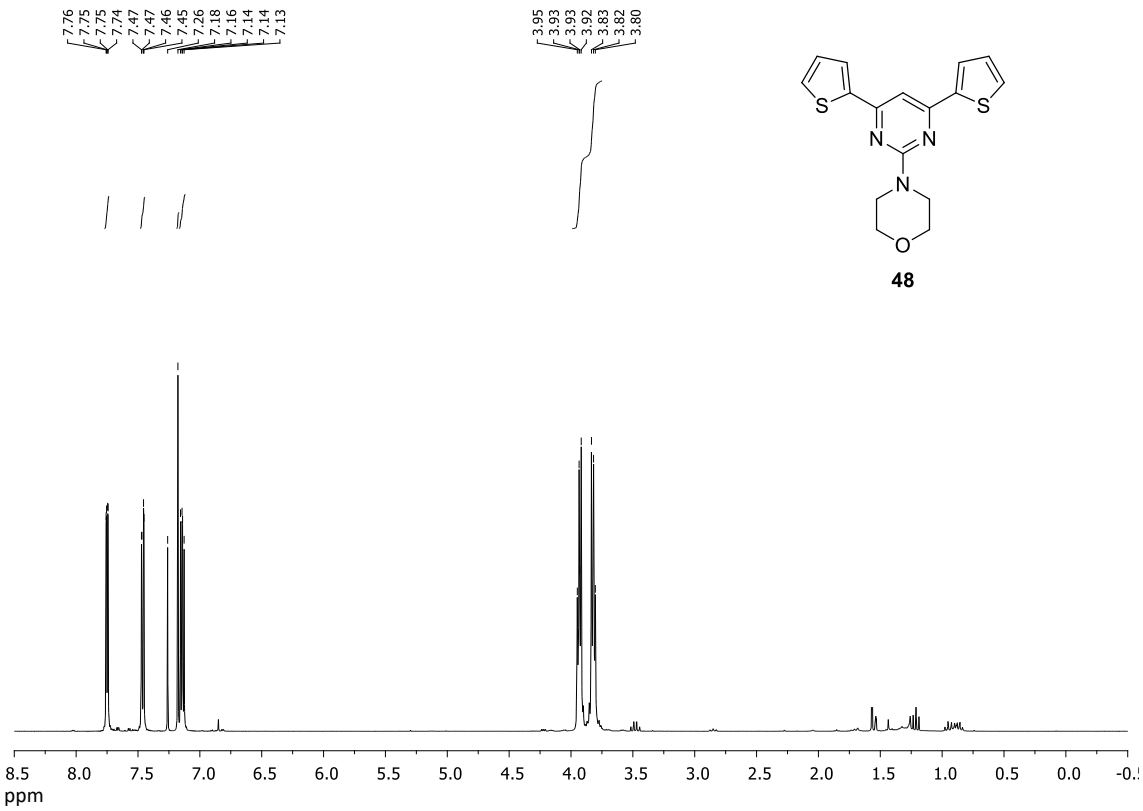

163.7
161.8
160.6
154.9
149.0
143.9
137.0
129.1
128.1
127.2
125.0
121.6
101.4
67.0
44.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

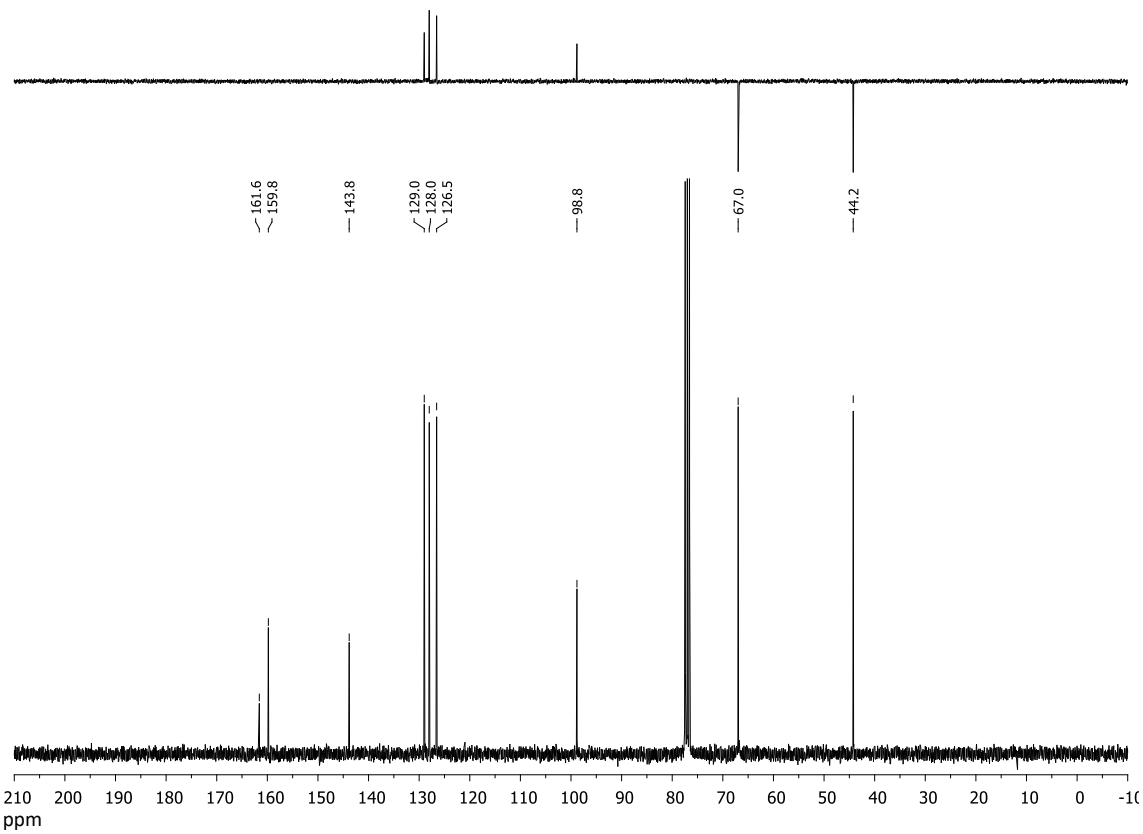

8.00
7.85
7.83
7.79
7.79
7.78
7.49
7.47
7.47
7.41
7.40
7.39
7.38
7.37
7.30
7.26
7.17
7.16
7.16
7.14
3.98
3.96
3.95
3.85
3.83
3.82
S
S
N
N
N
O
46
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
ppm

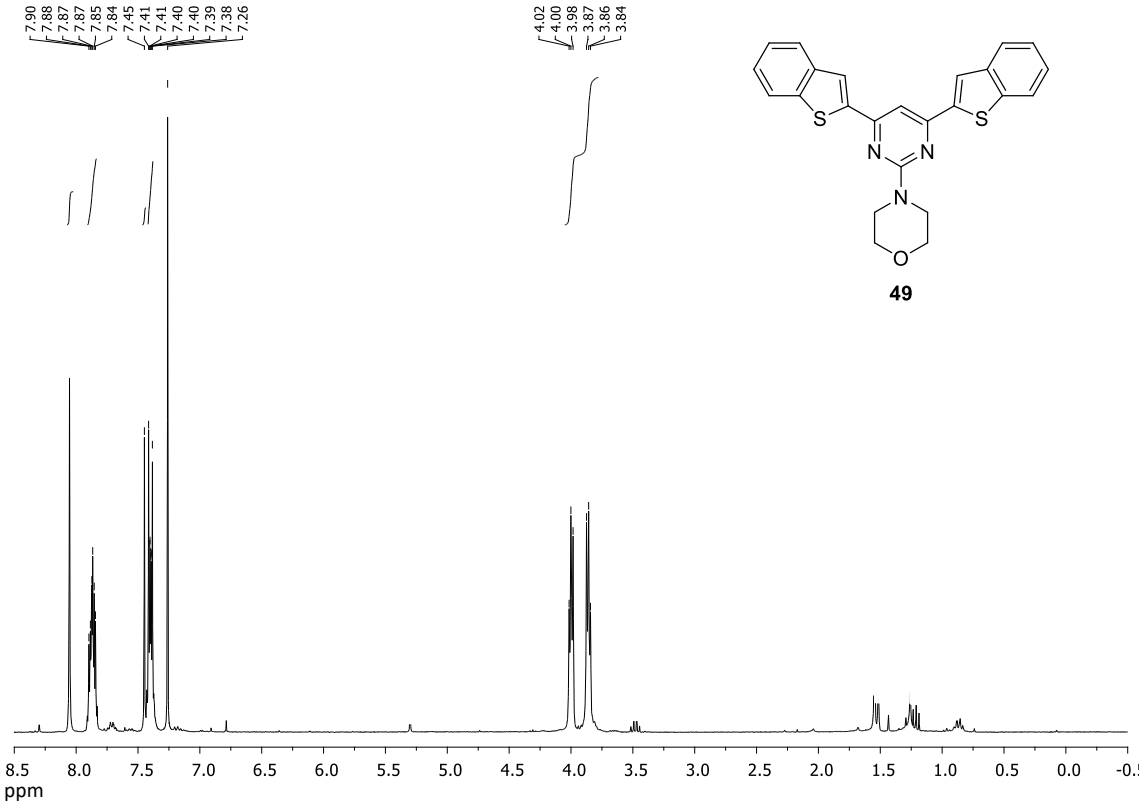

161.6
159.9
159.9
143.9
143.7
140.9
140.0
129.2
128.1
126.7
125.7
124.6
124.5
123.3
122.6
99.5
67.0
44.2
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

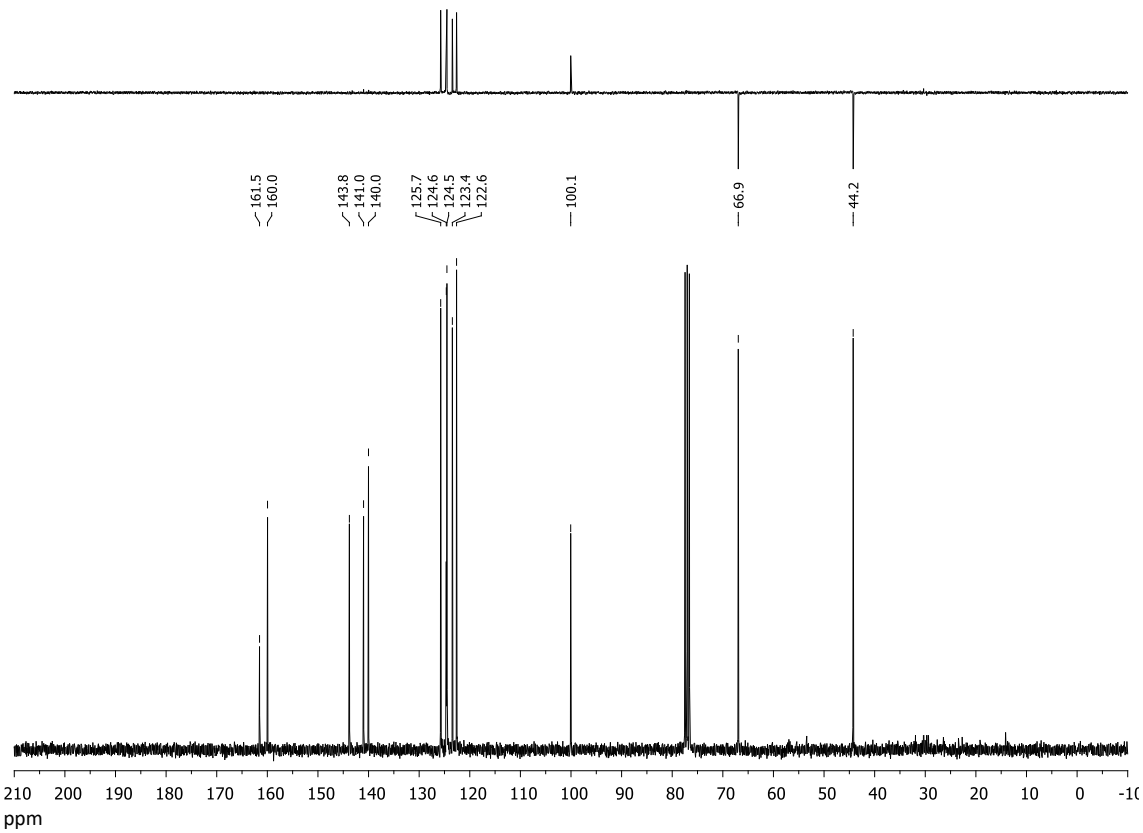

7.53
7.53
7.53
7.52
7.26
7.11
7.11
7.10
7.10
6.81
6.52
6.52
6.51
6.50
3.83
3.82
3.82
3.81
3.80
3.79
3.77
3.77
3.76
3.76
3.75
3.74
3.74
3.73
1.93
1.92
1.91
1.90
1.88
1.87
1.86
1.11
1.10
1.10
1.09
1.09
0.99
0.98
0.97
0.96
0.95
N
N
N
O
O
47
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

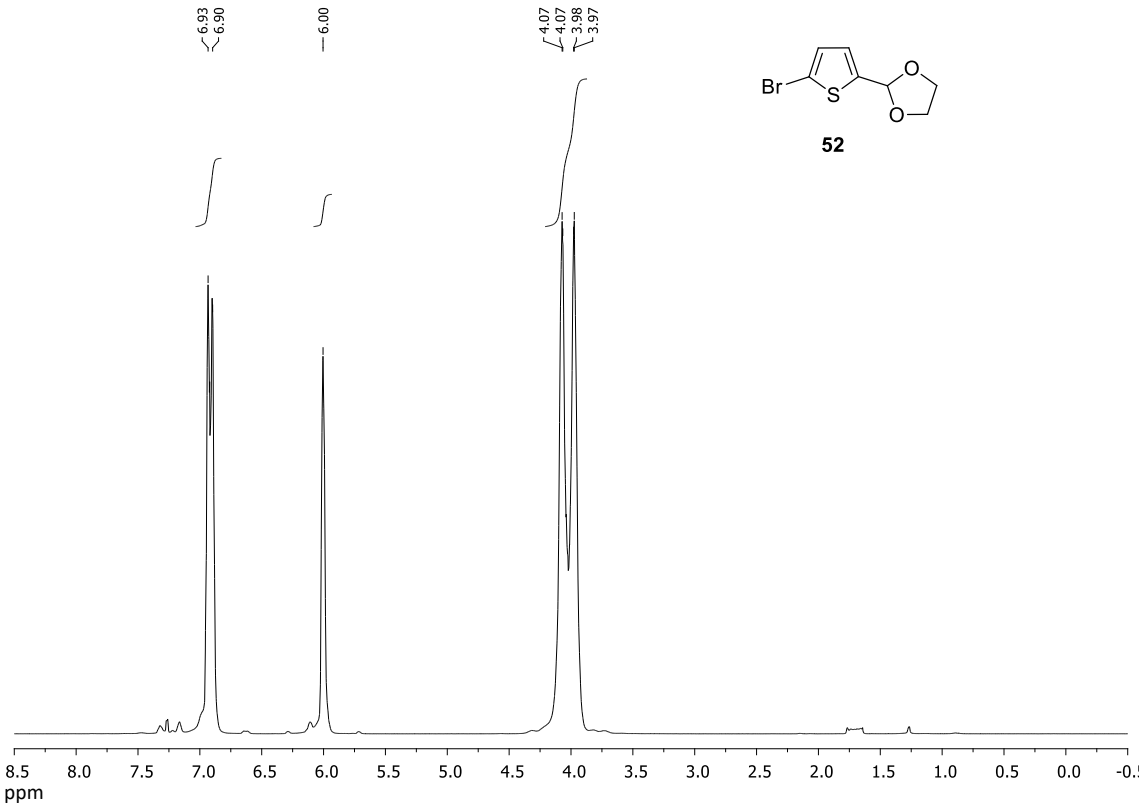

172.9
161.9
155.0
153.0
144.0
112.0
110.7
102.2
67.0
44.2
17.2
10.1
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

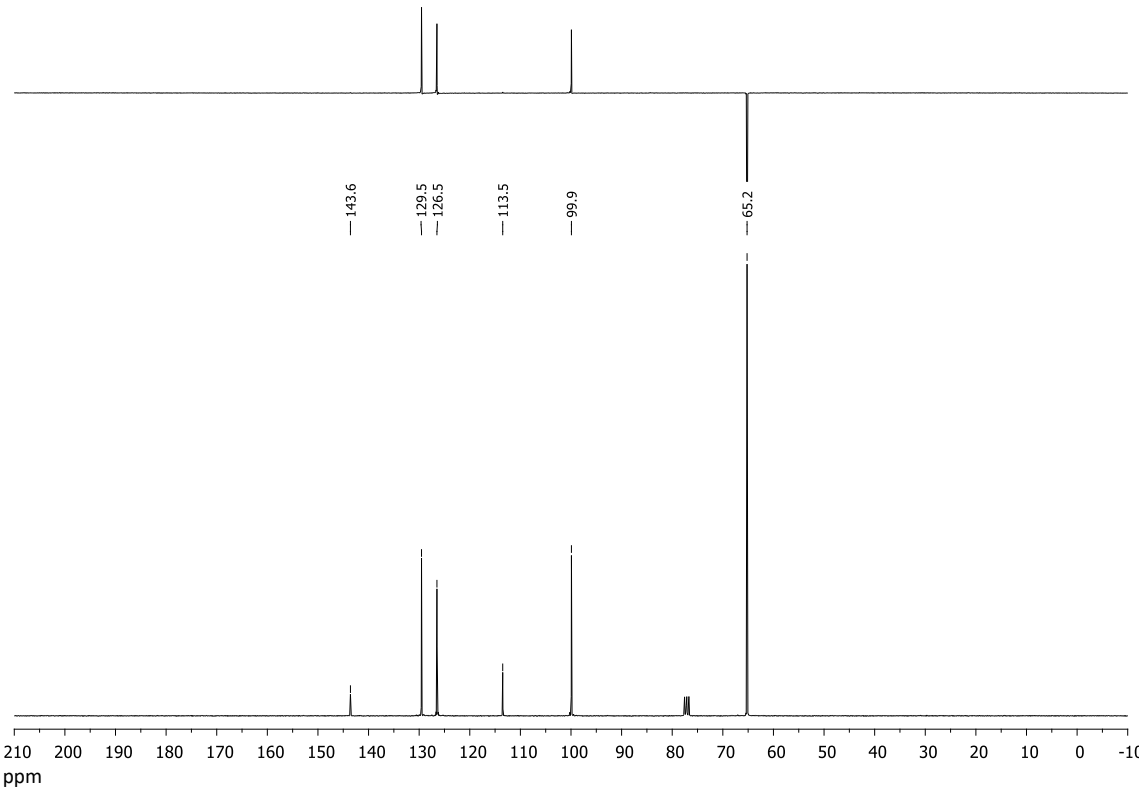

7.76
7.75
7.75
7.74
7.47
7.47
7.46
7.45
7.26
7.18
7.16
7.14
7.14
7.13
3.95
3.93
3.93
3.92
3.83
3.82
3.80
S
S
N
N
N
O
48
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

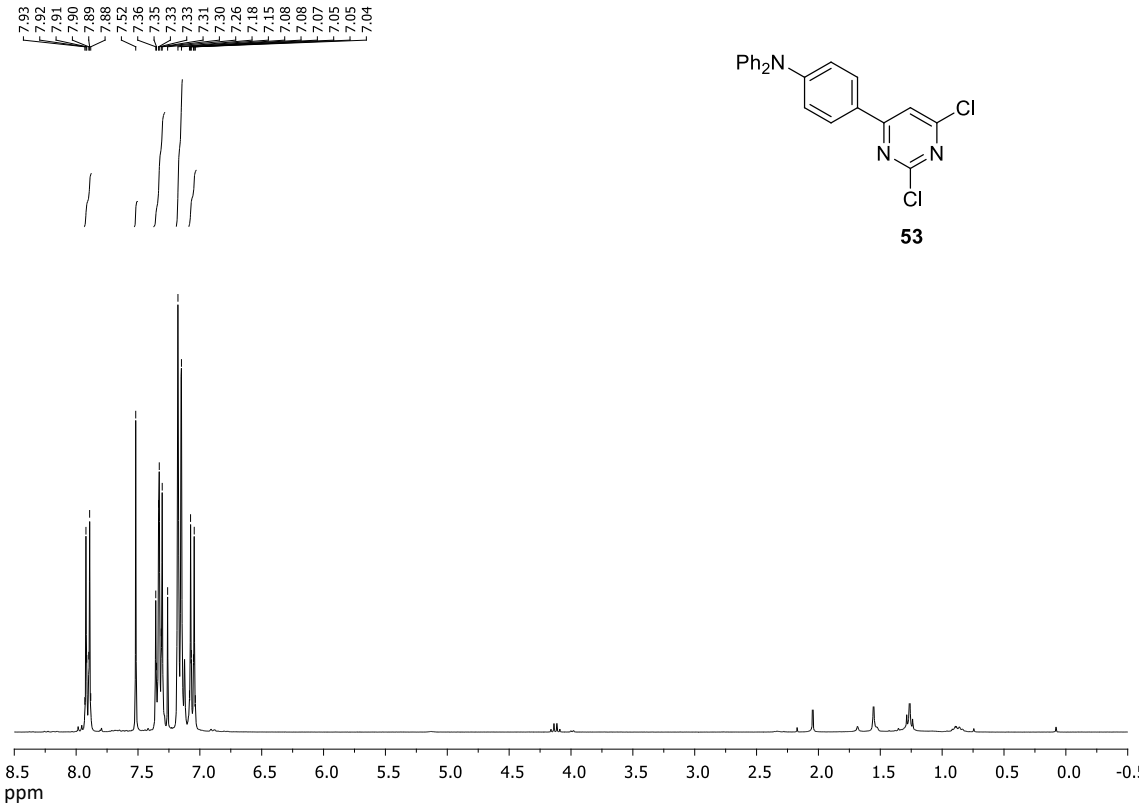

161.6
159.8
143.8
129.0
128.0
126.5
98.8
67.0
44.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

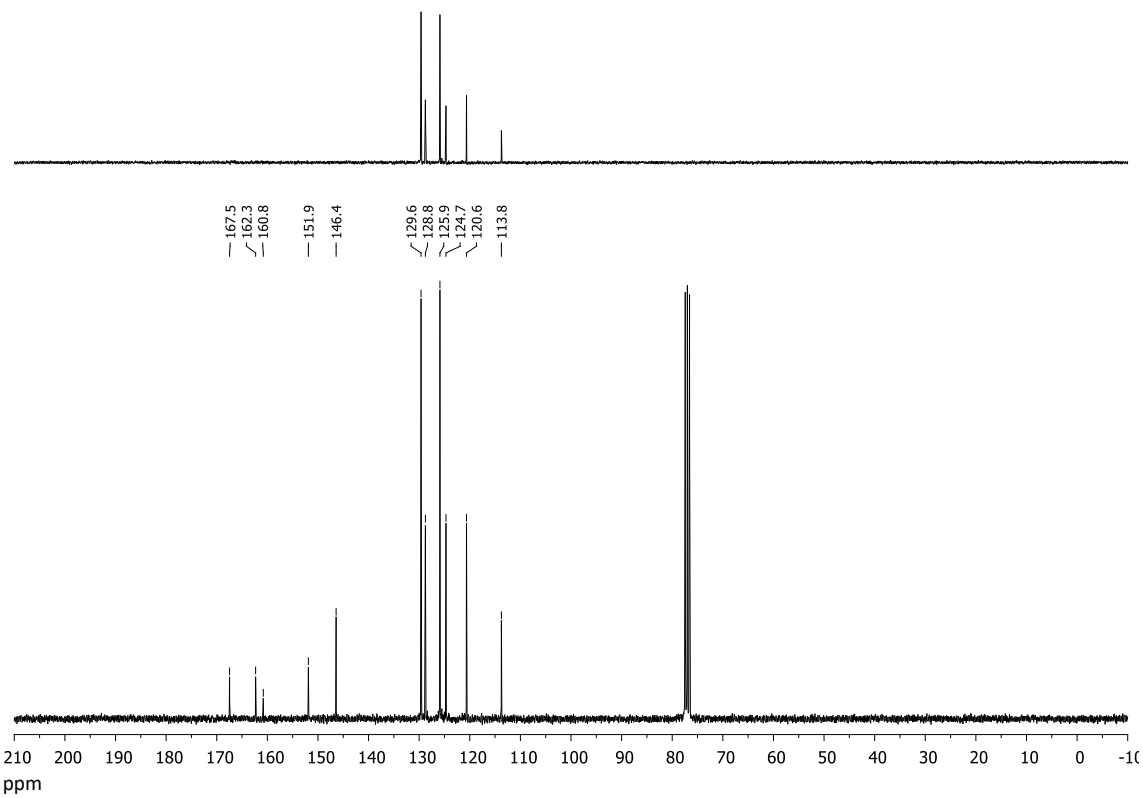

7.90
7.88
7.87
7.87
7.85
7.84
7.45
7.41
7.41
7.40
7.40
7.39
7.38
7.26
4.02
4.00
3.98
3.87
3.86
3.84
S
S
N
N
N
O
49
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

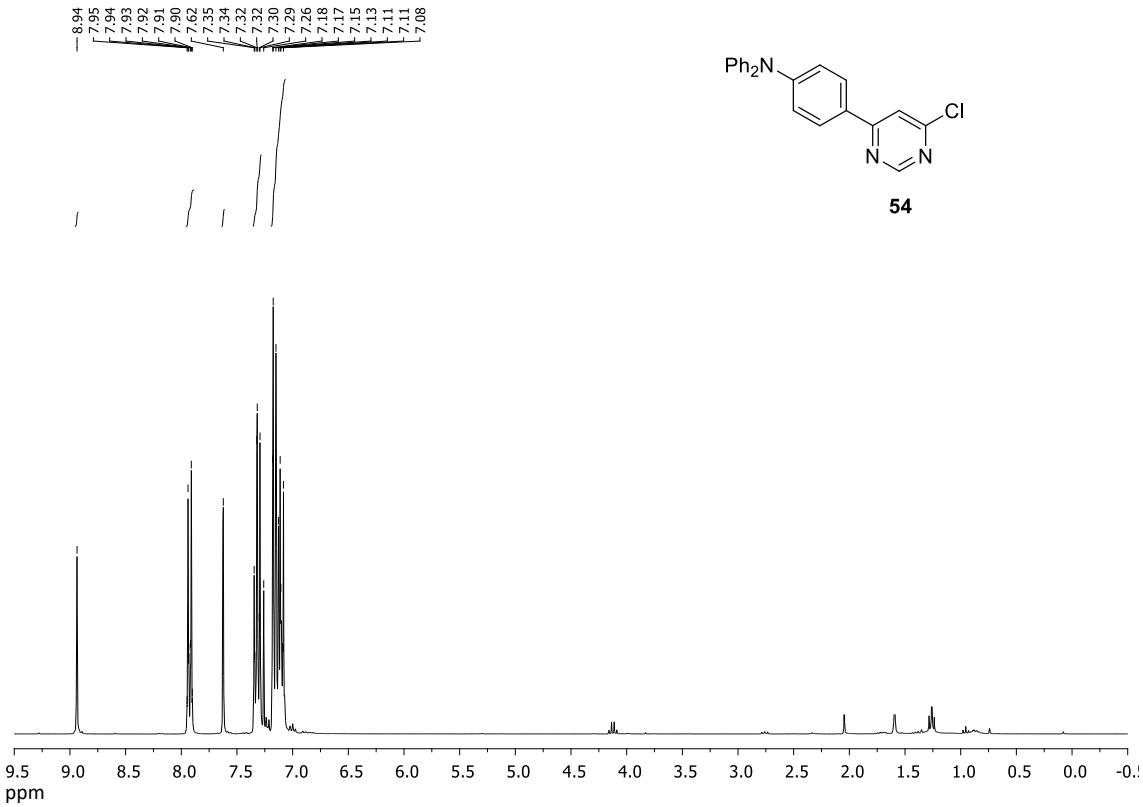

161.5
160.0
143.8
141.0
140.0
125.7
124.6
124.5
123.4
122.6
100.1
66.9
44.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

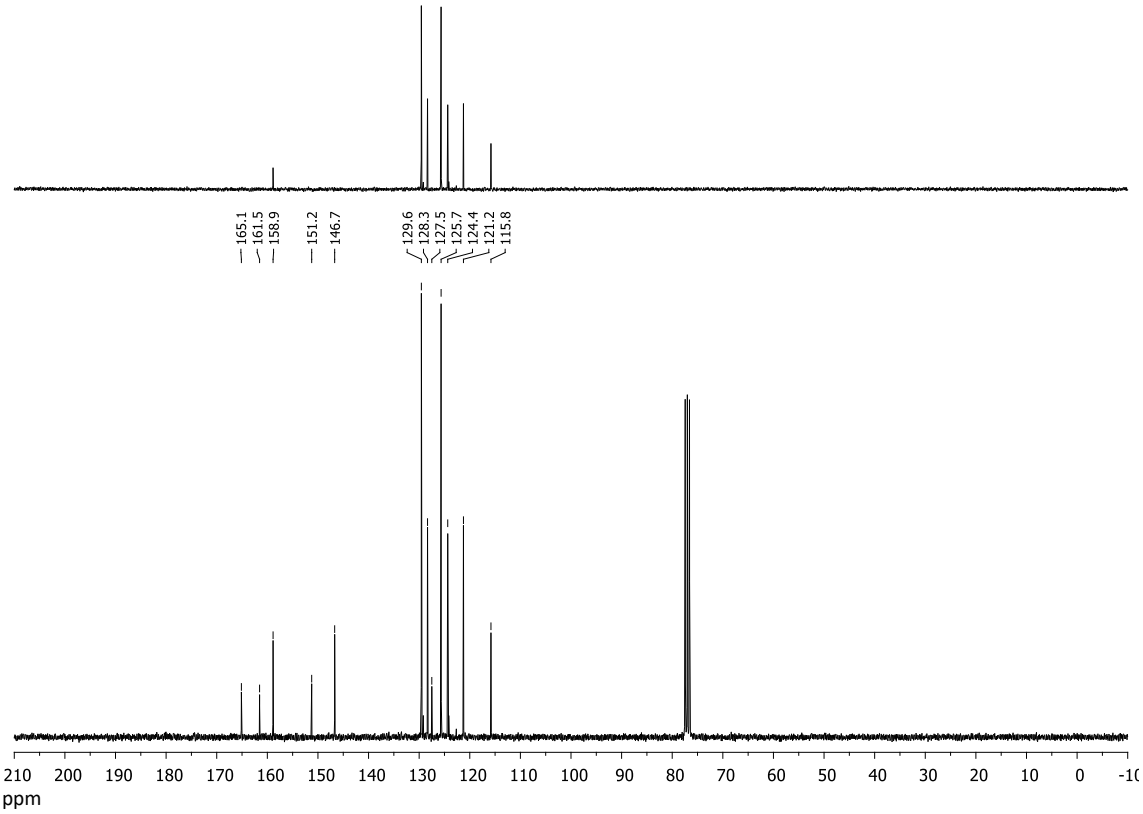

6.93
6.90
6.00
4.07
4.07
3.98
3.97
Br
S
O
O
52
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

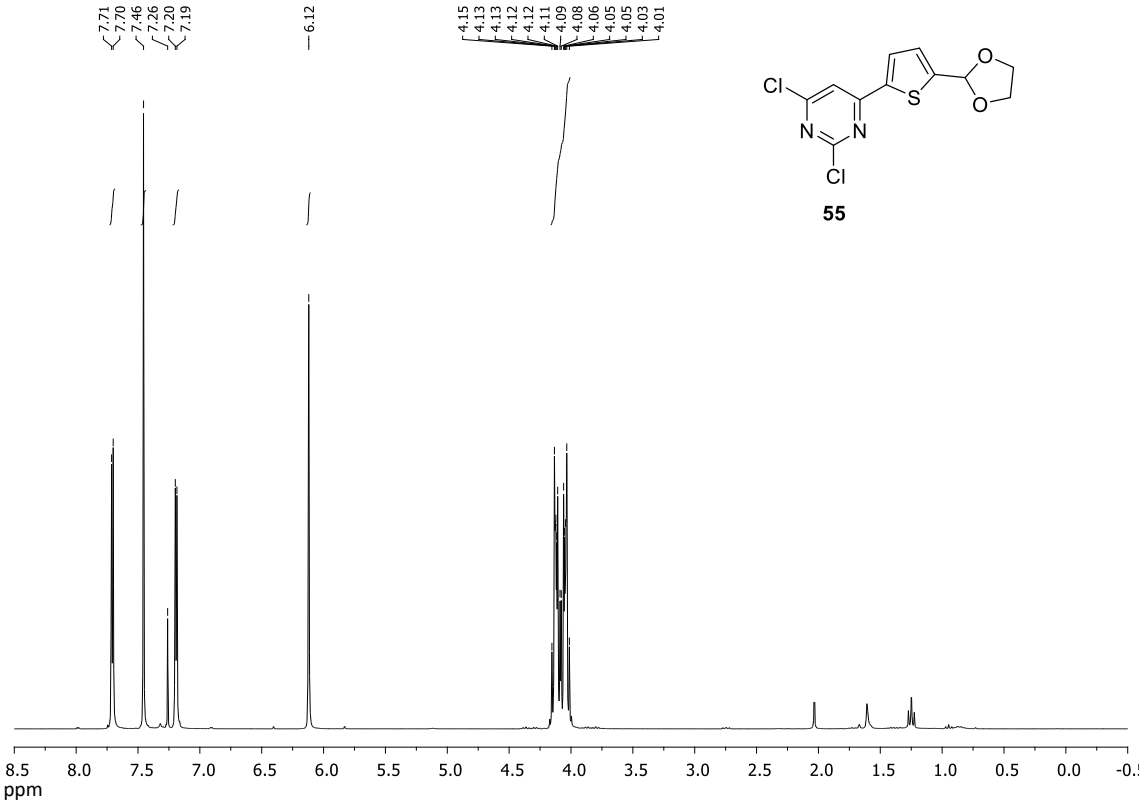

143.6
129.5
126.5
113.5
99.9
65.2
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

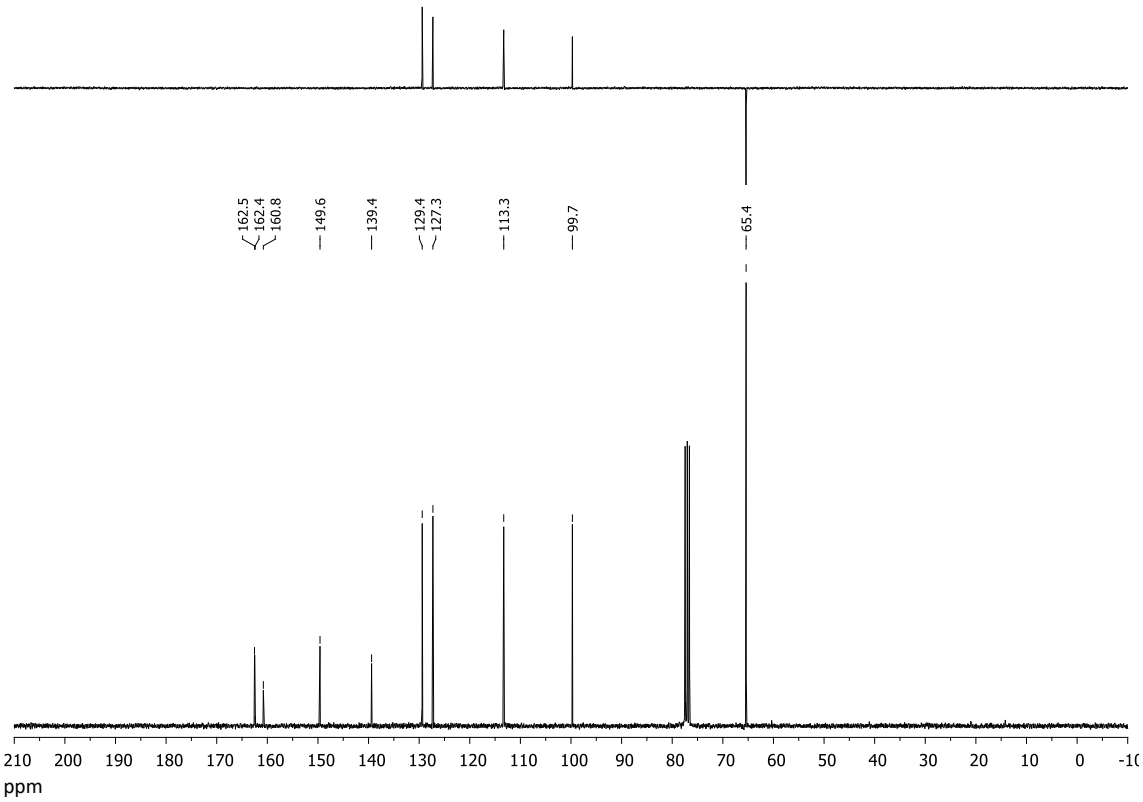

7.93
7.92
7.91
7.90
7.89
7.88
7.52
7.36
7.35
7.33
7.33
7.31
7.30
7.26
7.18
7.15
7.08
7.08
7.07
7.05
7.05
7.04
Ph2N
Cl
N
N
Cl
53
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

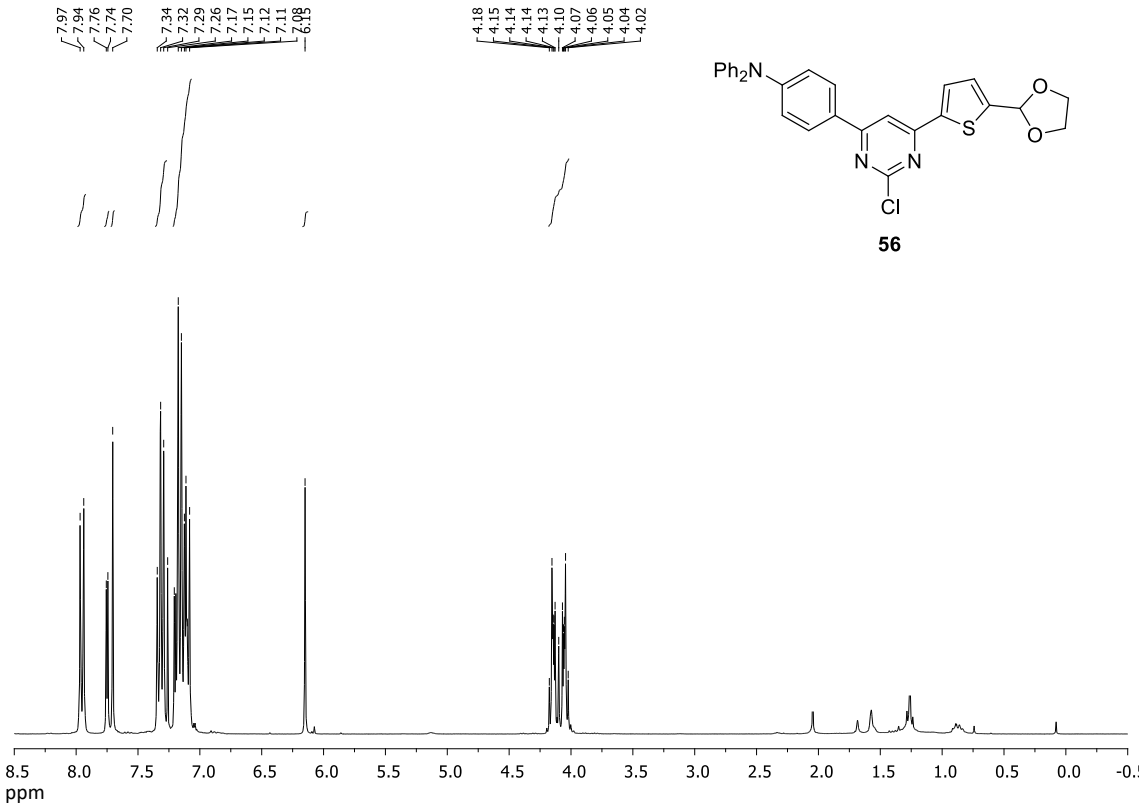

167.5
162.3
160.8
151.9
146.4
129.6
128.8
125.9
124.7
120.6
113.8
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

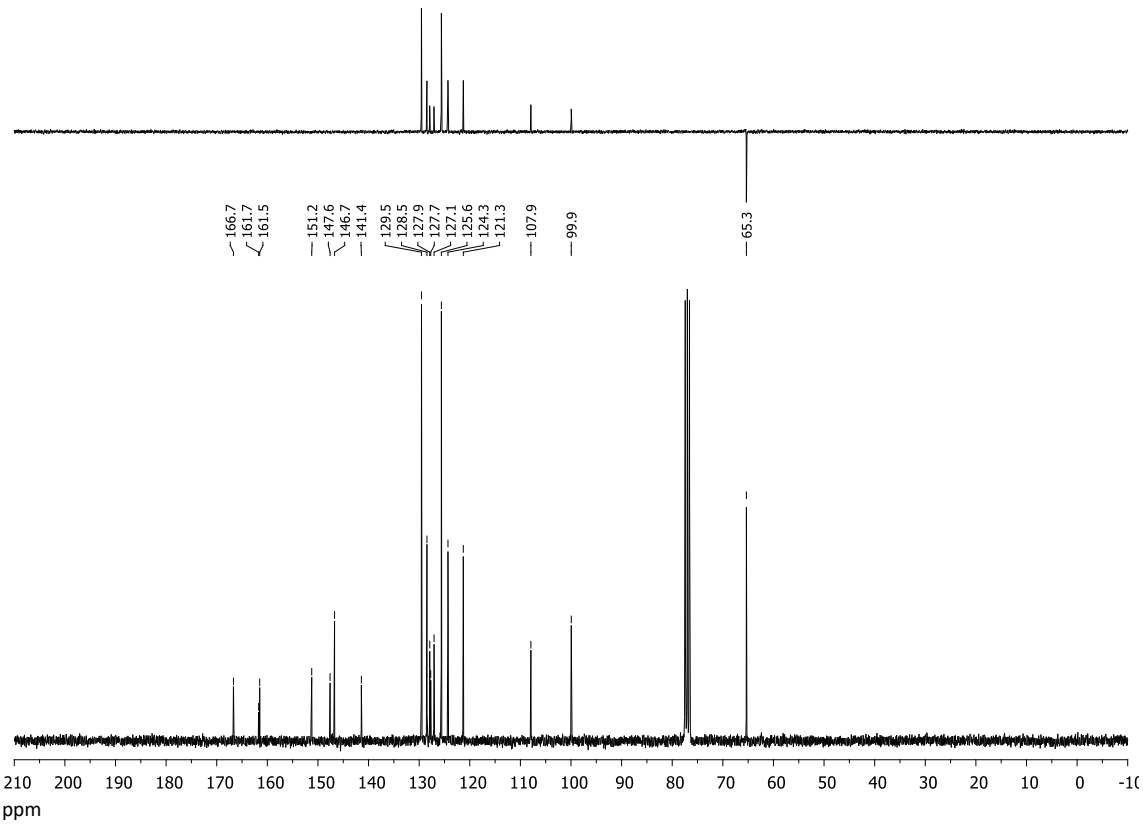

8.94
7.95
7.94
7.93
7.92
7.91
7.90
7.62
7.35
7.34
7.32
7.32
7.30
7.29
7.26
7.18
7.17
7.15
7.13
7.11
7.11
7.08
Ph2N
Cl
N
N
54
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

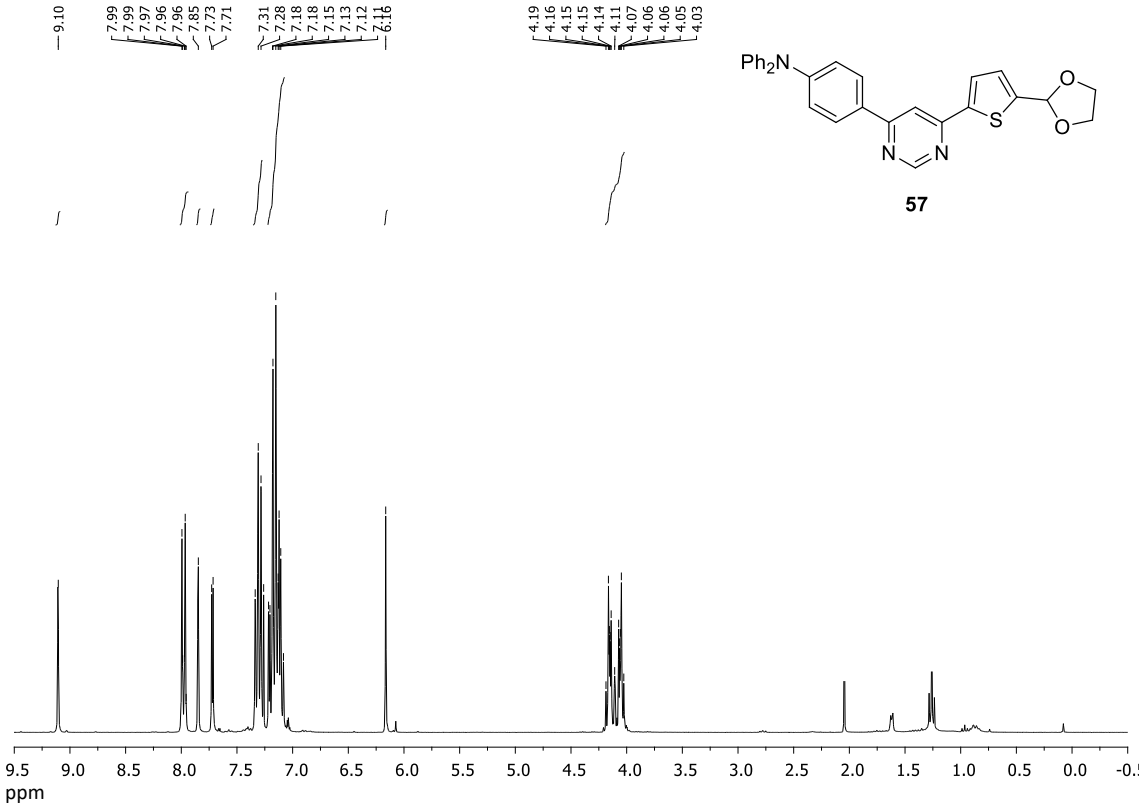

165.1
161.5
158.9
151.2
146.7
129.6
128.3
127.5
125.7
124.4
121.2
115.8
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

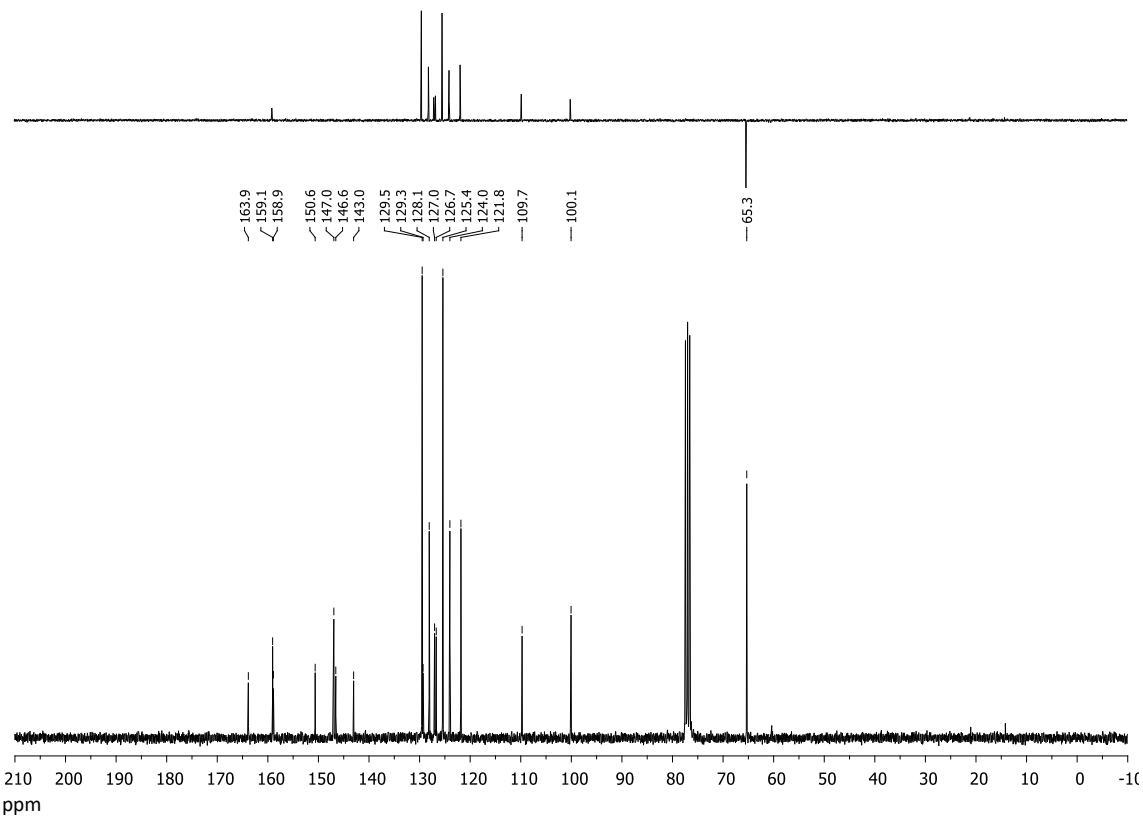

7.71
7.70
7.46
7.26
7.20
7.19
6.12
4.15
4.13
4.13
4.12
4.12
4.11
4.09
4.08
4.06
4.05
4.05
4.03
4.01
Cl
N
N
Cl
S
O
O
55
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

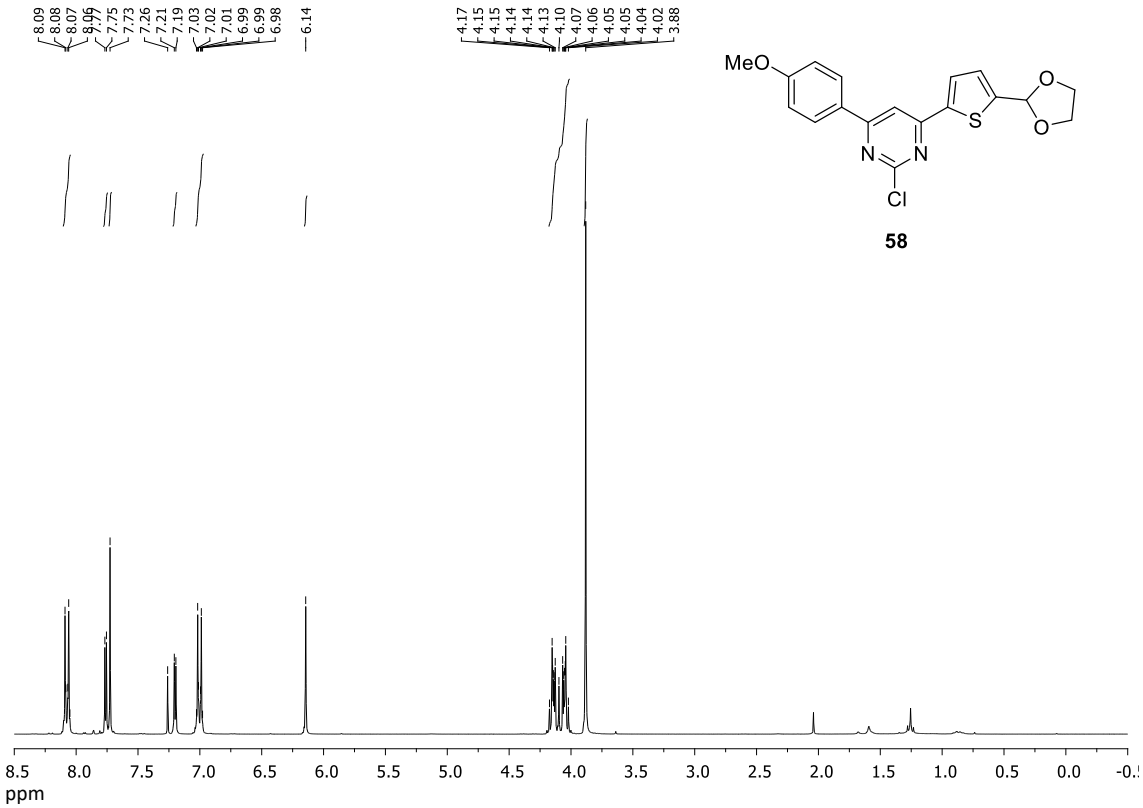

162.5
162.4
160.8
149.6
139.4
129.4
127.3
113.3
99.7
65.4
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

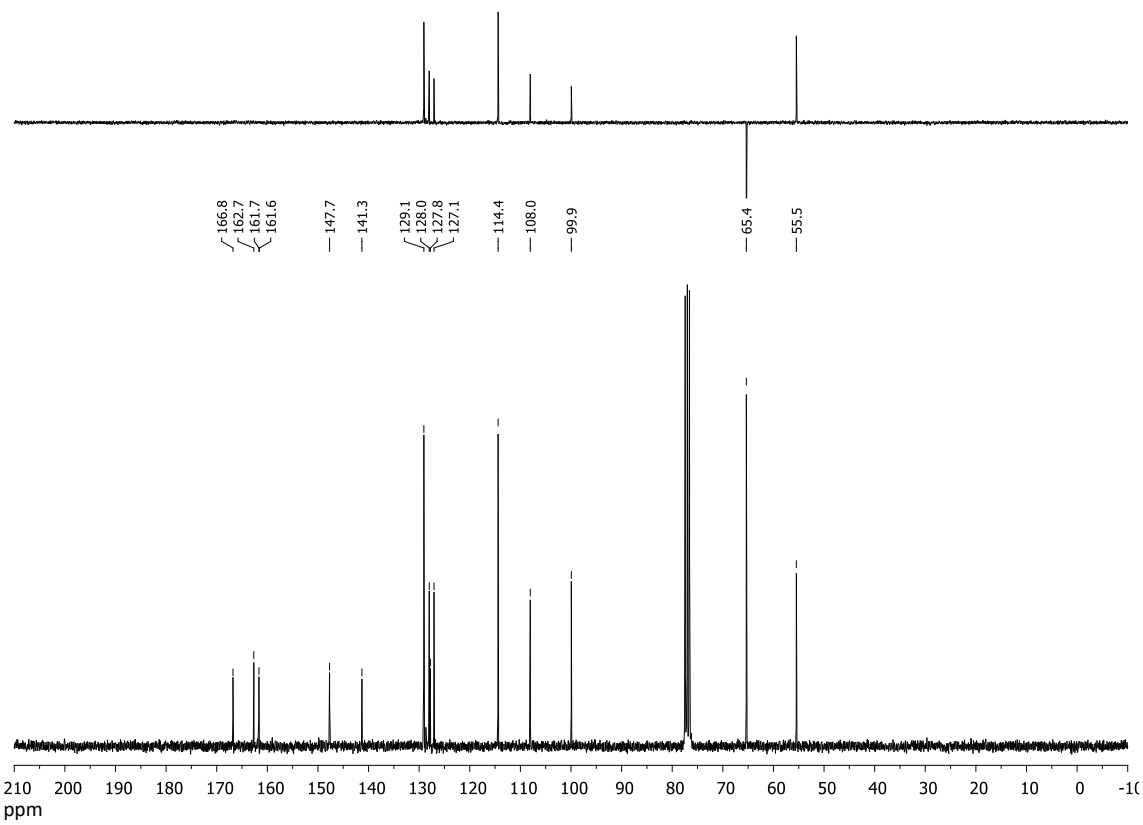

7.97
7.94
7.76
7.74
7.70
7.34
7.32
7.29
7.26
7.17
7.15
7.12
7.11
6.08
6.15
4.18
4.15
4.14
4.14
4.13
4.10
4.07
4.06
4.05
4.04
4.02
Ph2N
N
N
S
O
O
Cl
56
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ppm

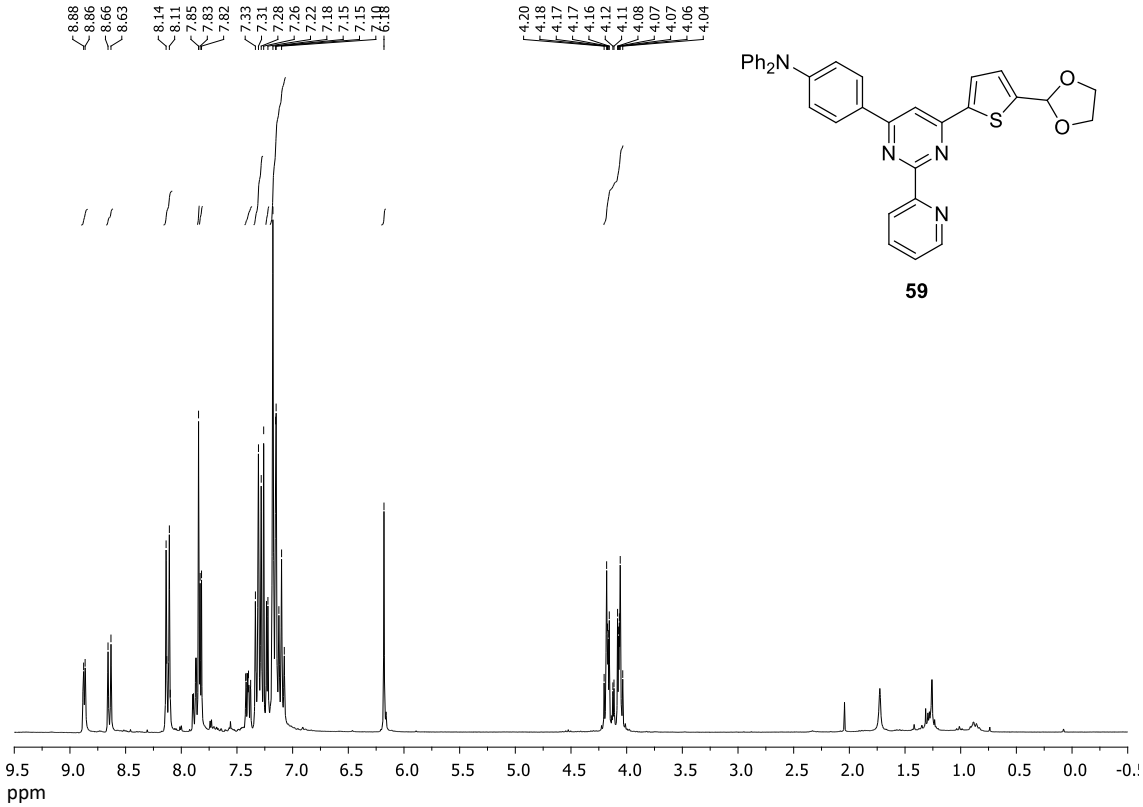

166.7
161.7
161.5
151.2
147.6
146.7
141.4
129.5
128.5
127.9
127.7
127.1
125.6
124.3
121.3
107.9
99.9
65.3
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ppm

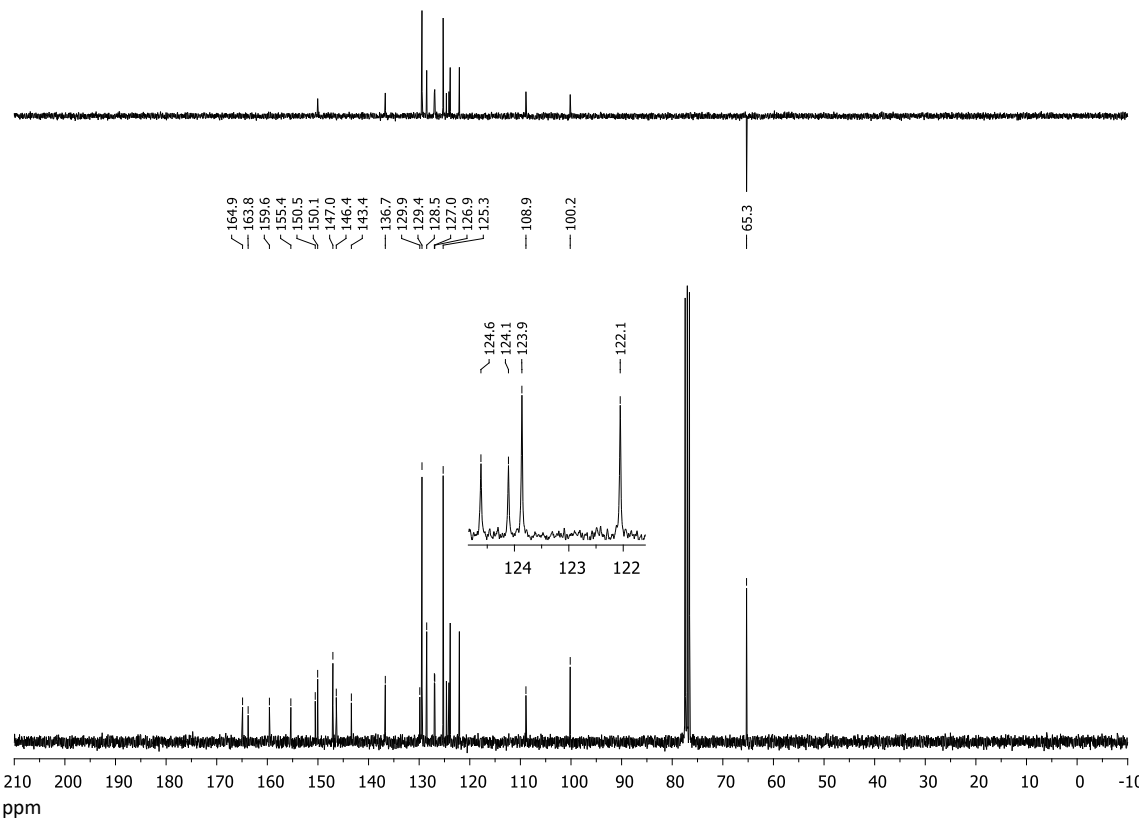

9.10
7.99
7.99
7.97
7.96
7.96
7.85
7.73
7.71
7.31
7.28
7.18
7.18
7.15
7.13
7.12
7.11
6.16
4.19
4.16
4.15
4.15
4.14
4.11
4.07
4.06
4.06
4.05
4.03
Ph2N
N
N
S
O
O
57
ppm

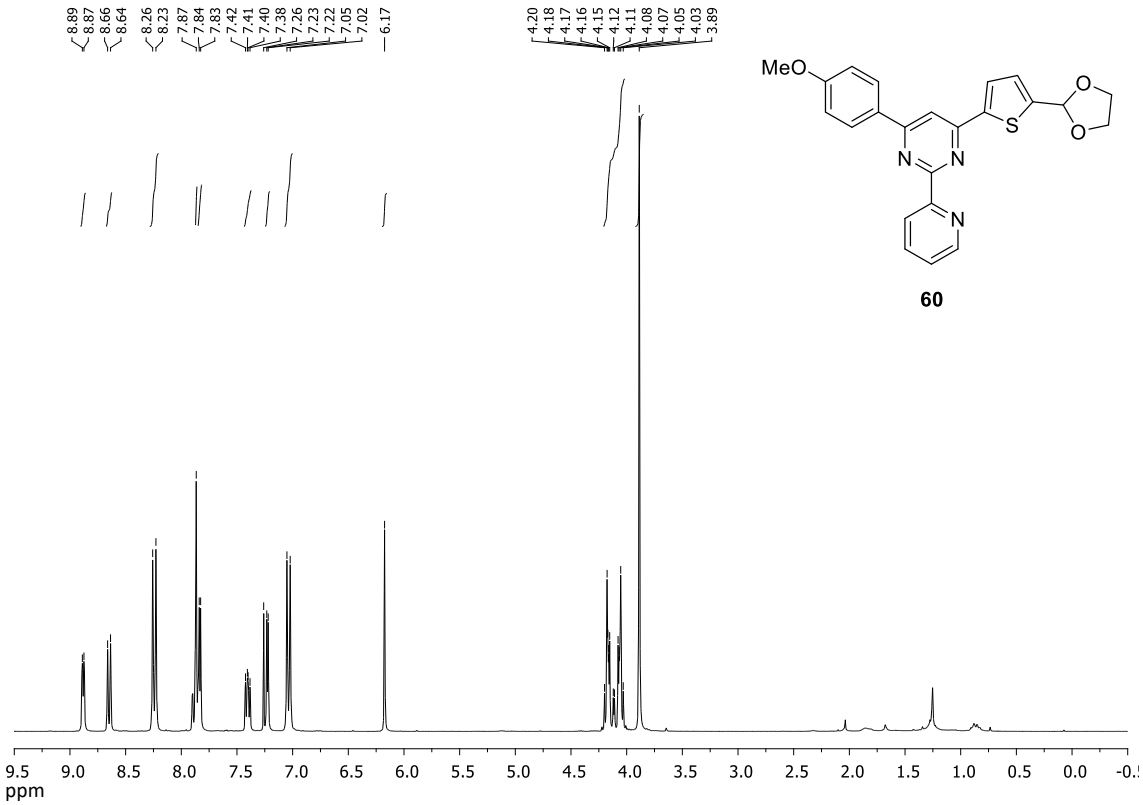

163.9
159.1
158.9
150.6
147.0
146.6
143.0
129.5
129.3
128.1
127.0
126.7
125.4
124.0
121.8
109.7
100.1
65.3
ppm

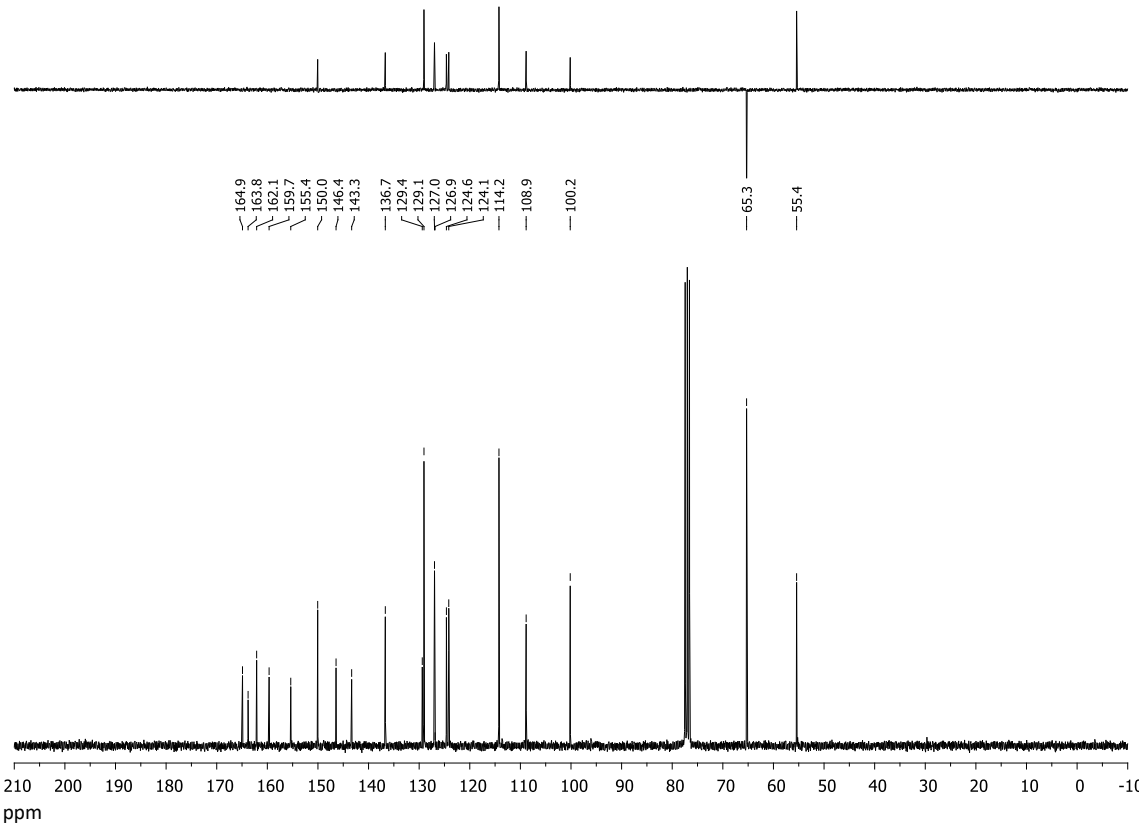

8.09
8.08
8.07
7.75
7.73
7.26
7.21
7.19
7.03
7.02
7.01
6.99
6.99
6.98
6.14
4.17
4.15
4.15
4.14
4.14
4.13
4.10
4.07
4.06
4.05
4.05
4.04
4.02
3.88
MeO
O
O
S
N
N
Cl
58
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

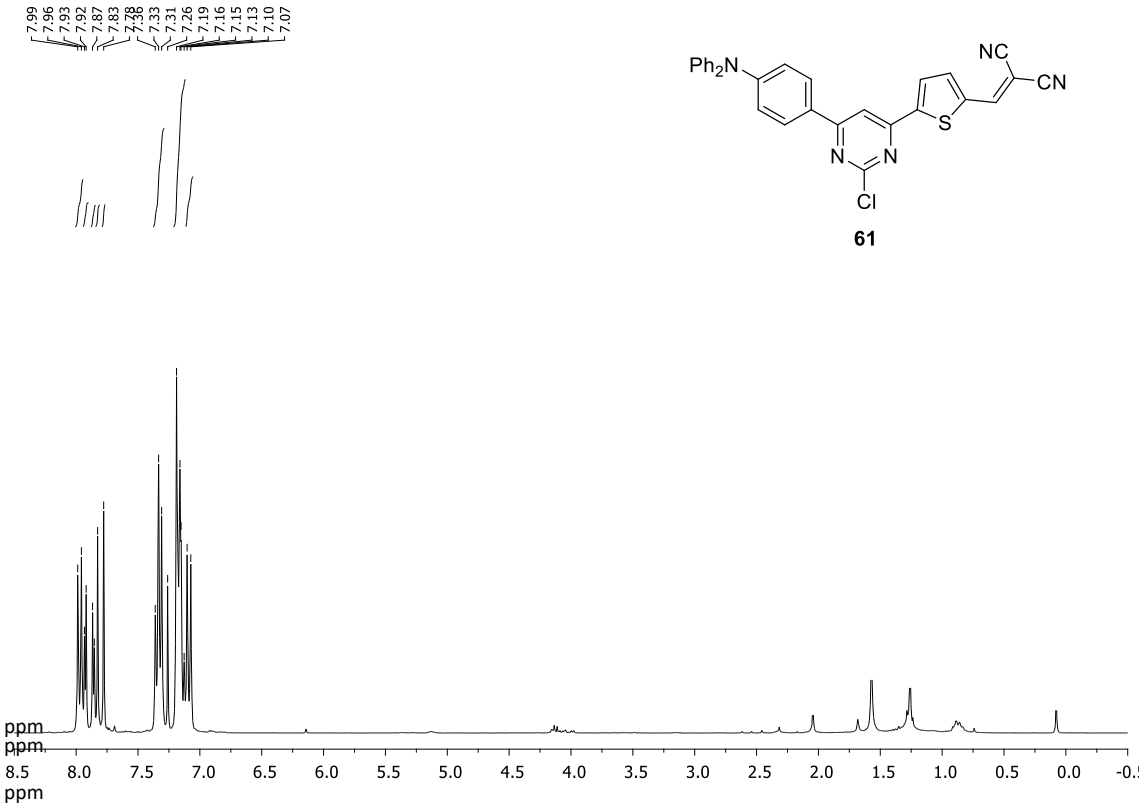

166.8
162.7
161.7
161.6
147.7
141.3
129.1
128.0
127.8
127.1
114.4
108.0
99.9
65.4
55.5
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

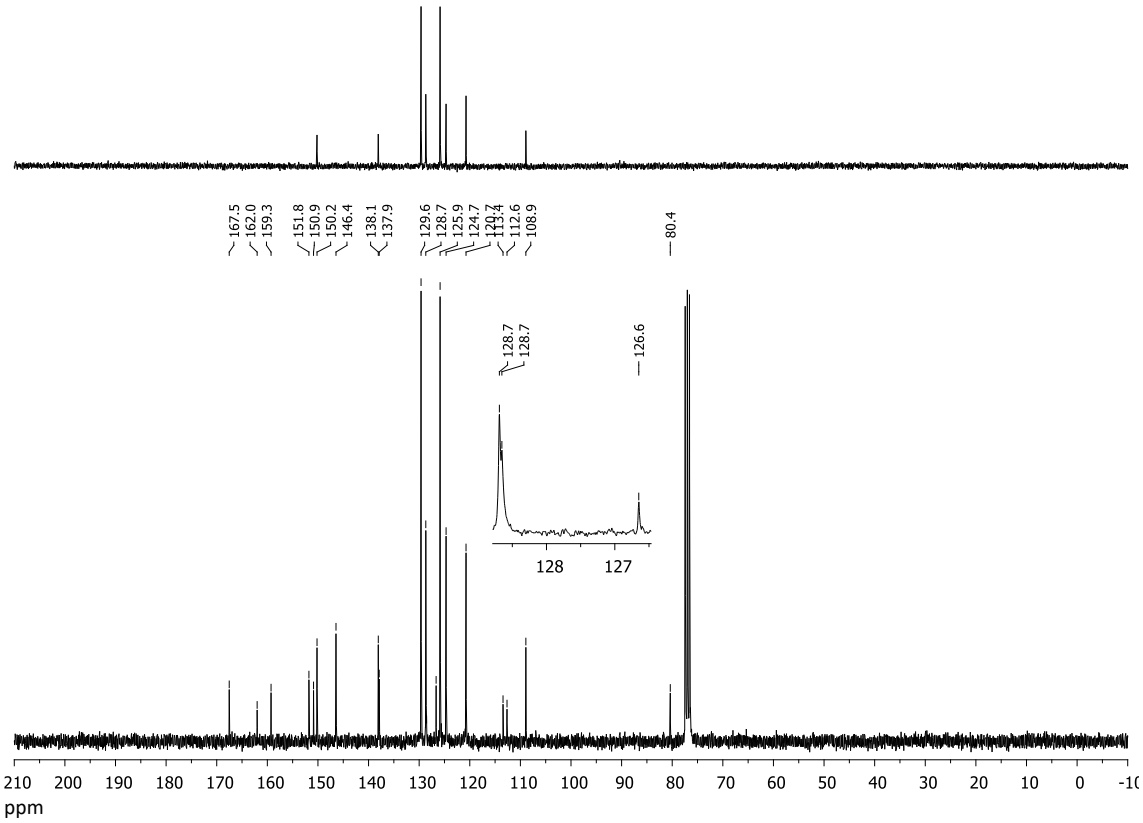

8.88
8.86
8.66
8.63
8.14
8.11
7.85
7.83
7.82
7.33
7.31
7.28
7.26
7.22
7.18
7.15
7.15
7.10
6.18
4.20
4.18
4.17
4.17
4.16
4.12
4.11
4.08
4.07
4.07
4.06
4.04
Ph2N
N
N
N
S
O
O
59
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

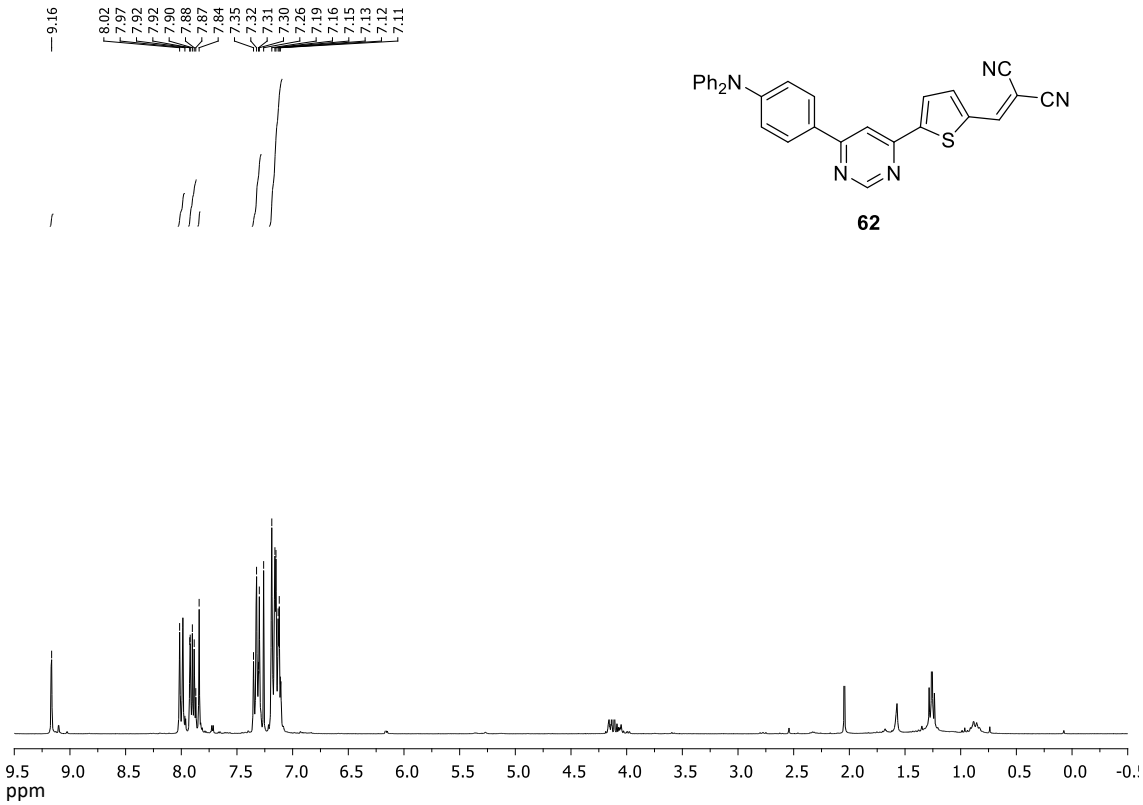

164.9
163.8
159.6
155.4
150.5
150.1
147.0
146.4
143.4
136.7
129.9
129.4
128.5
127.0
126.9
125.3
108.9
100.2
65.3
124.6
124.1
123.9
122.1
124 123 122
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

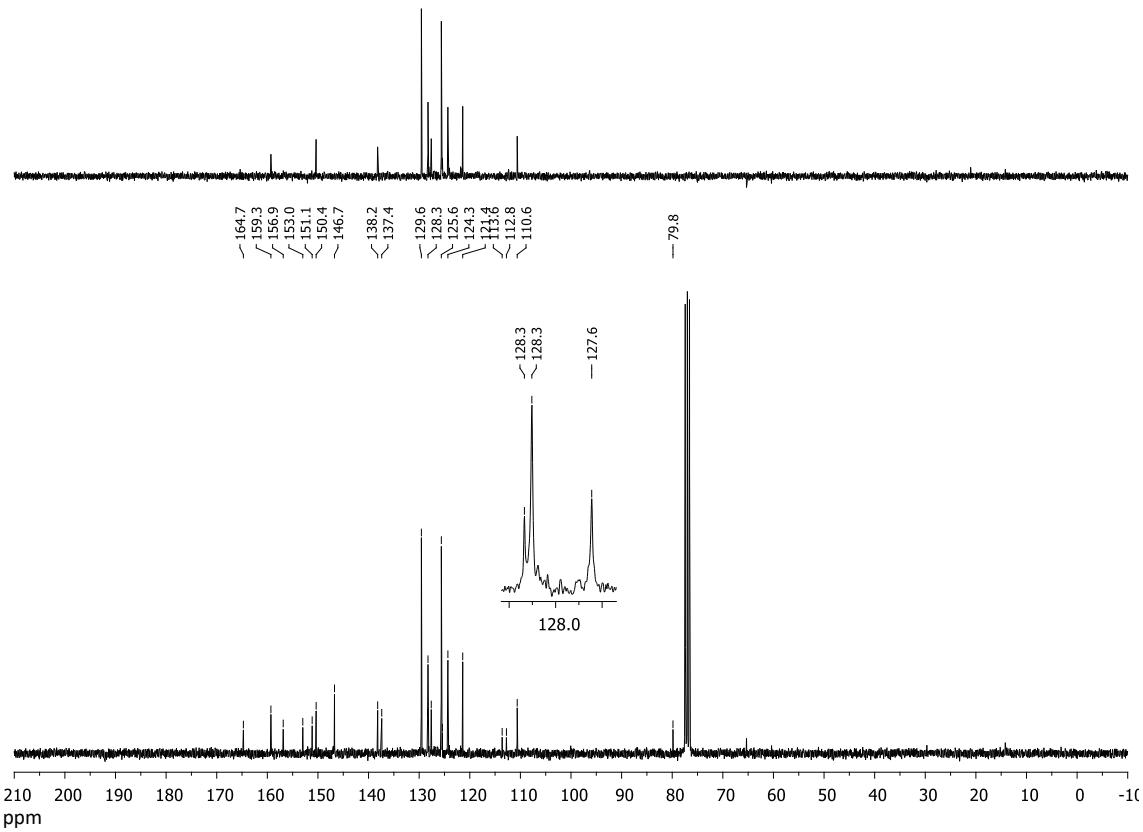

8.89
8.87
8.66
8.64
8.26
8.23
7.87
7.84
7.83
7.42
7.41
7.40
7.38
7.26
7.23
7.22
7.05
7.02
6.17
4.20
4.18
4.17
4.16
4.15
4.12
4.11
4.08
4.07
4.05
4.03
3.89
MeO
N
N
N
S
O
O
60
ppm

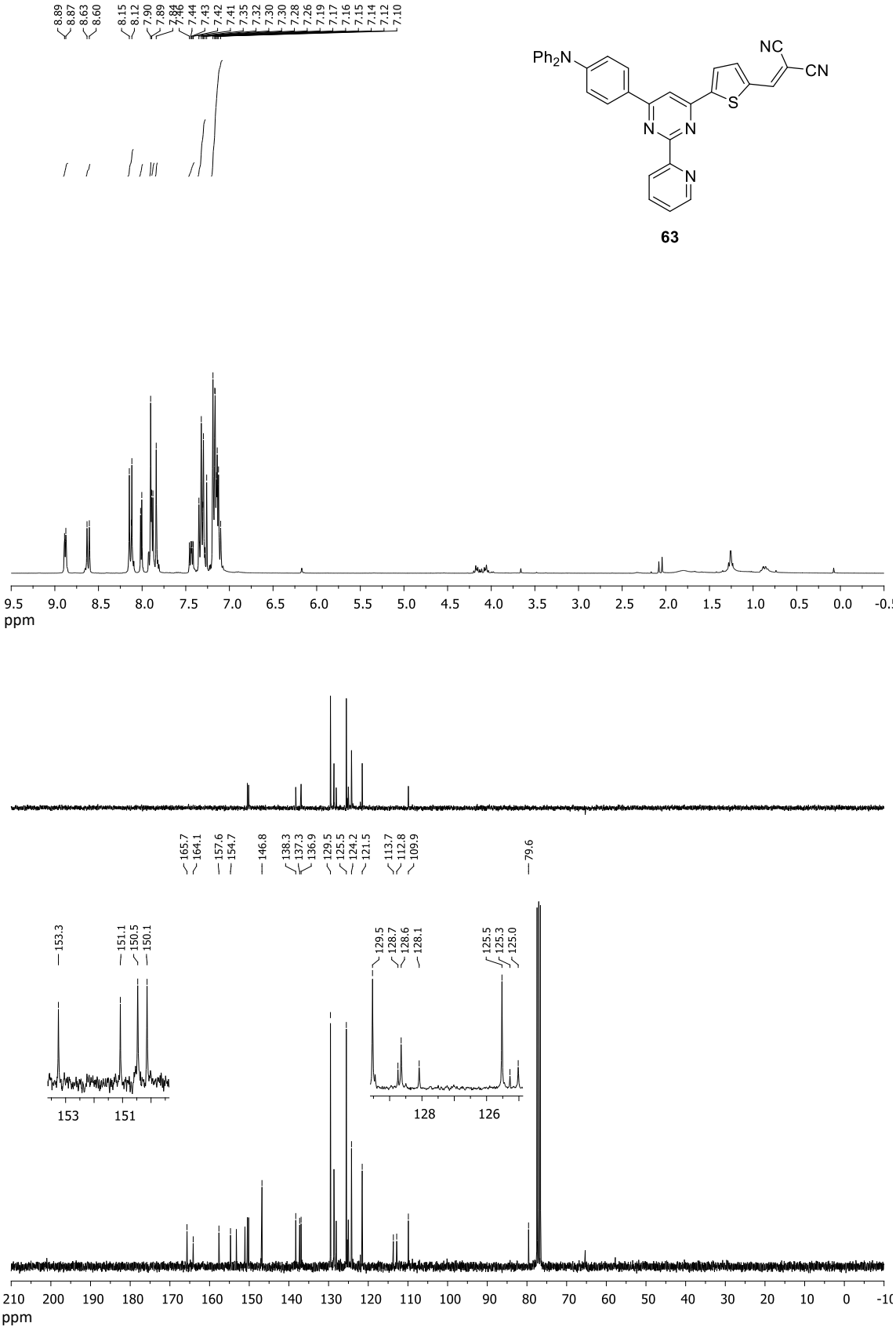

164.9
163.8
162.1
159.7
155.4
150.0
146.4
143.3
136.7
129.4
129.1
127.0
126.9
124.6
124.1
114.2
108.9
100.2
65.3
55.4
ppm

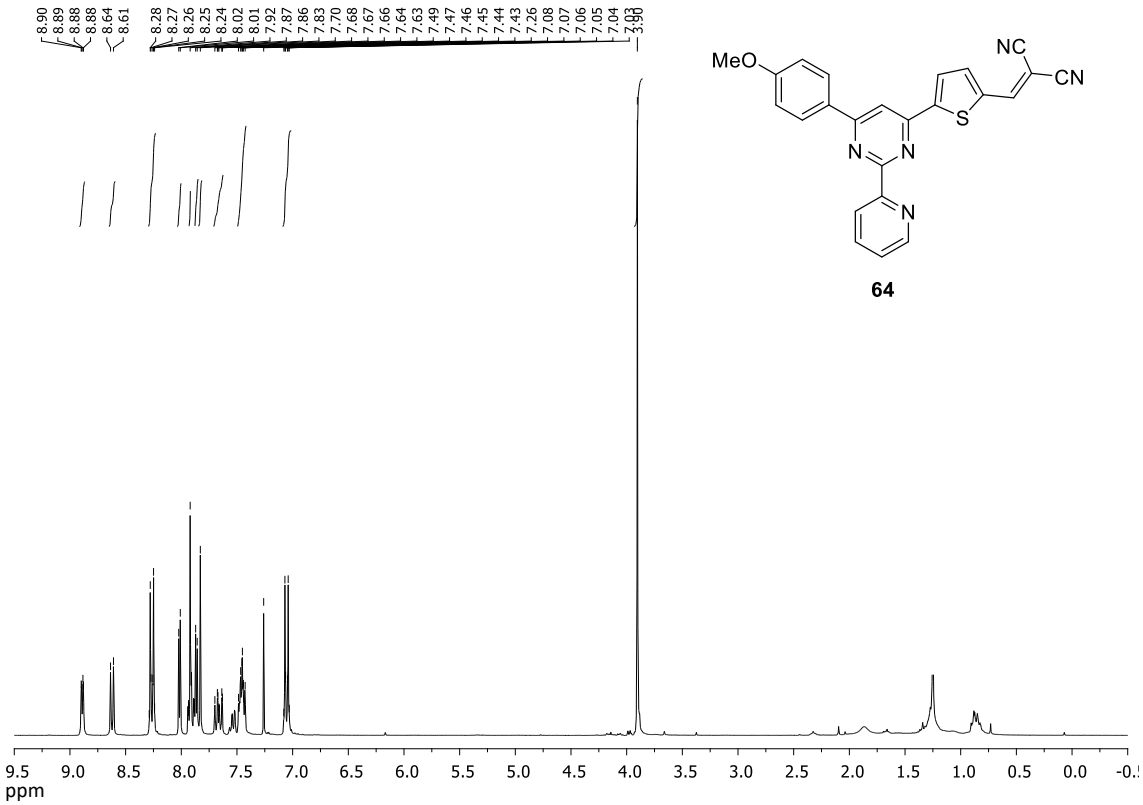

7.99
7.96
7.93
7.92
7.87
7.83
7.38
7.36
7.33
7.31
7.26
7.19
7.16
7.15
7.13
7.10
7.07
Ph2N
NC
CN
S
N
N
Cl
61
ppm
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

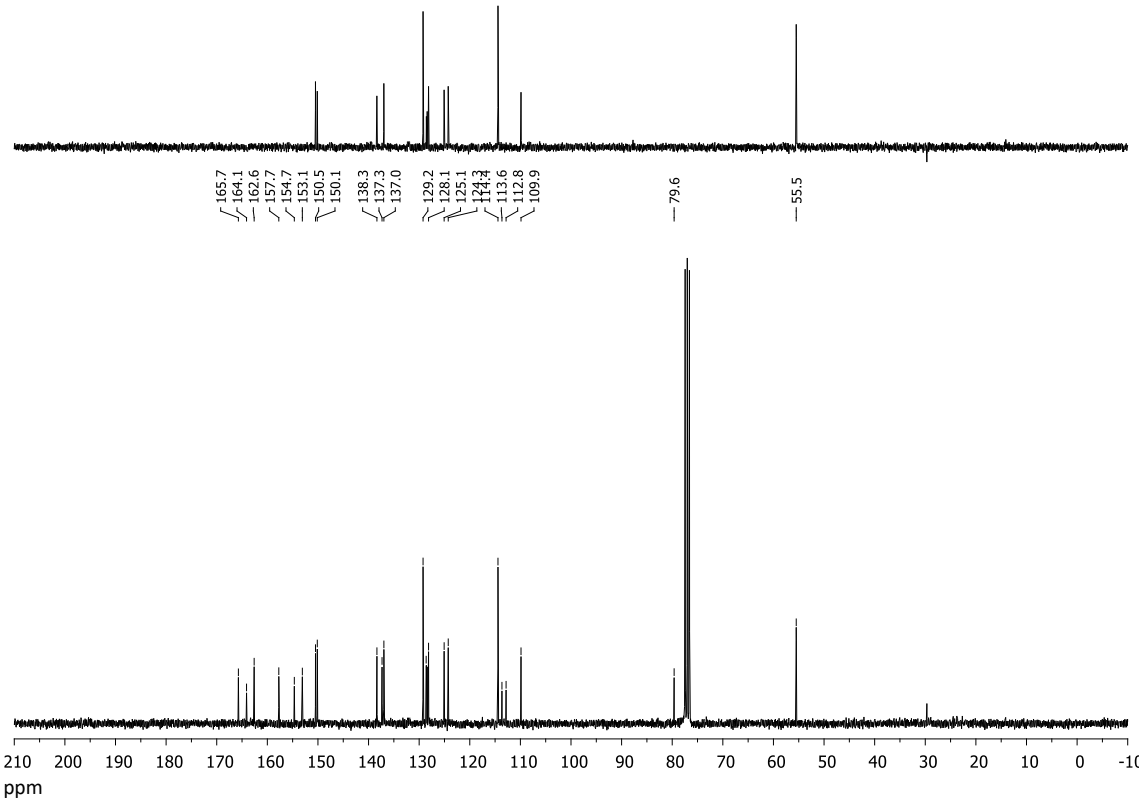

167.5
162.0
159.3
151.8
150.9
150.2
146.4
138.1
137.9
129.6
128.7
125.9
124.7
120.7
113.4
112.6
108.9
80.4
128.7
128.7
126.6
128 127
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

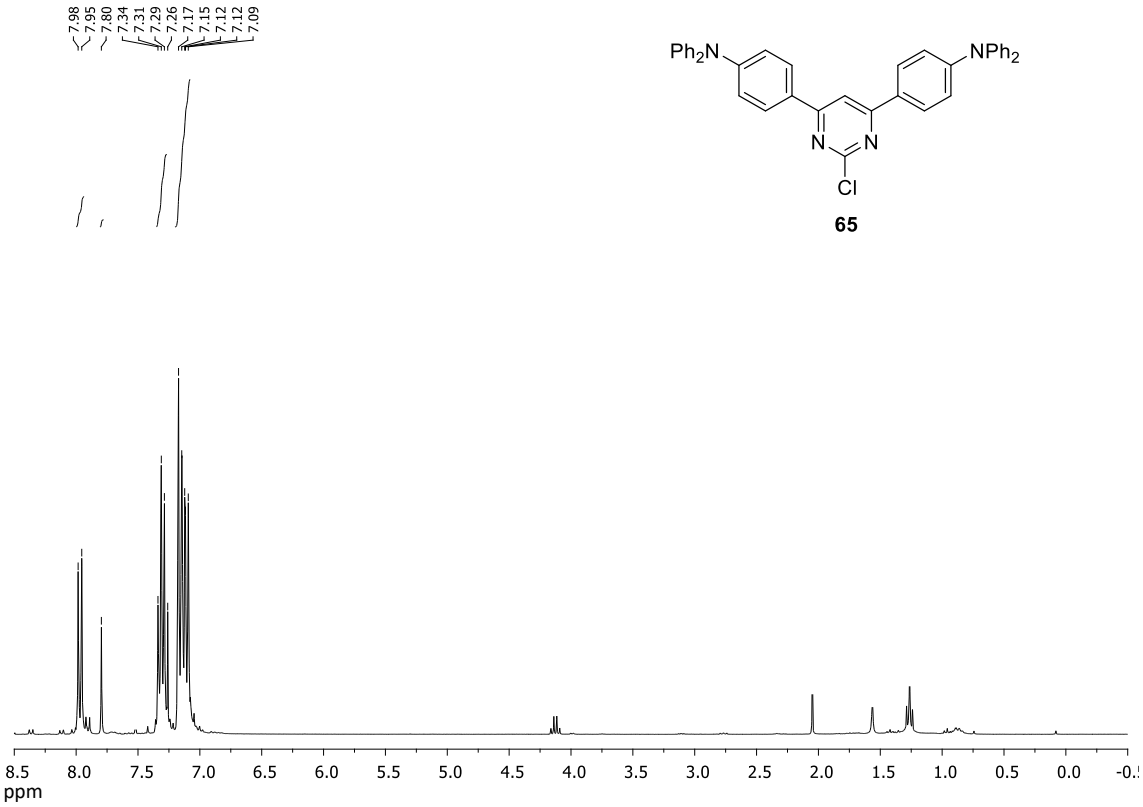

9.16
8.02
7.97
7.92
7.92
7.90
7.88
7.87
7.84
7.35
7.32
7.31
7.30
7.26
7.19
7.16
7.15
7.13
7.12
7.11
Ph2N
NC
CN
S
N
N
62
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

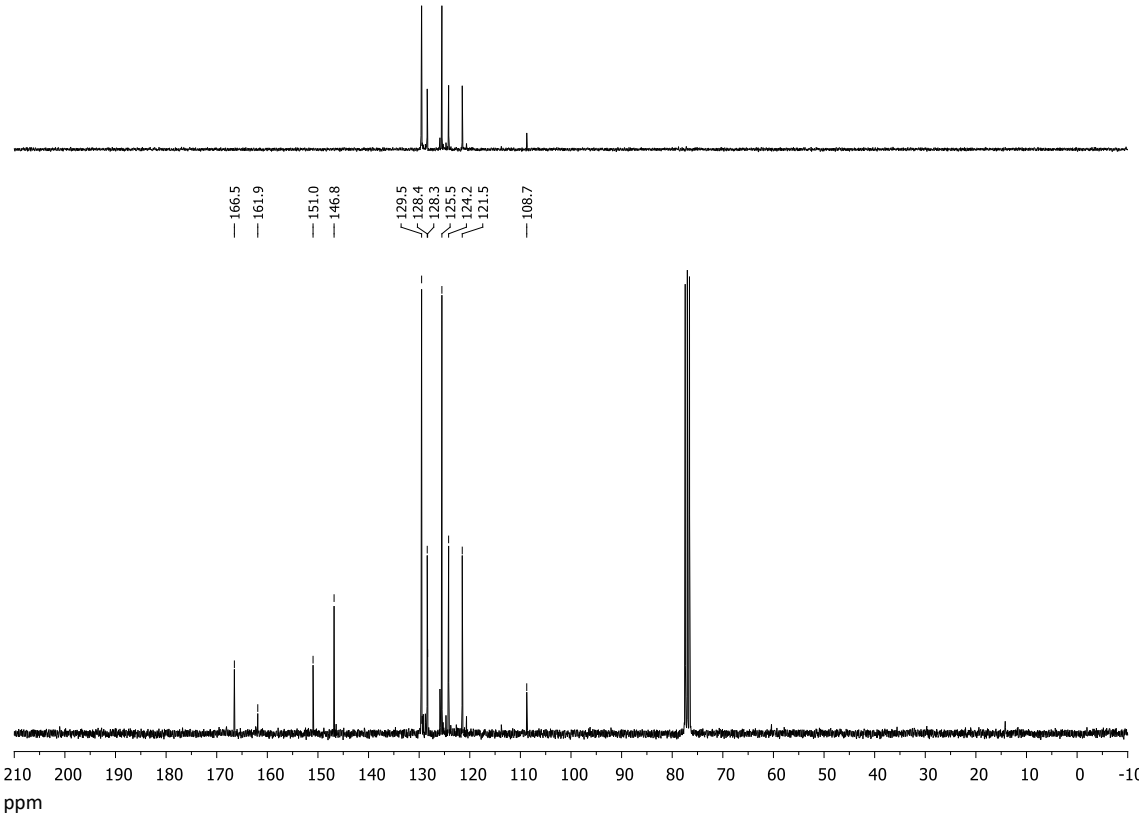

164.7
159.3
156.9
153.0
151.1
150.4
146.7
138.2
137.4
129.6
128.3
125.6
124.3
112.8
110.6
79.8
128.3
128.3
127.6
128.0
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

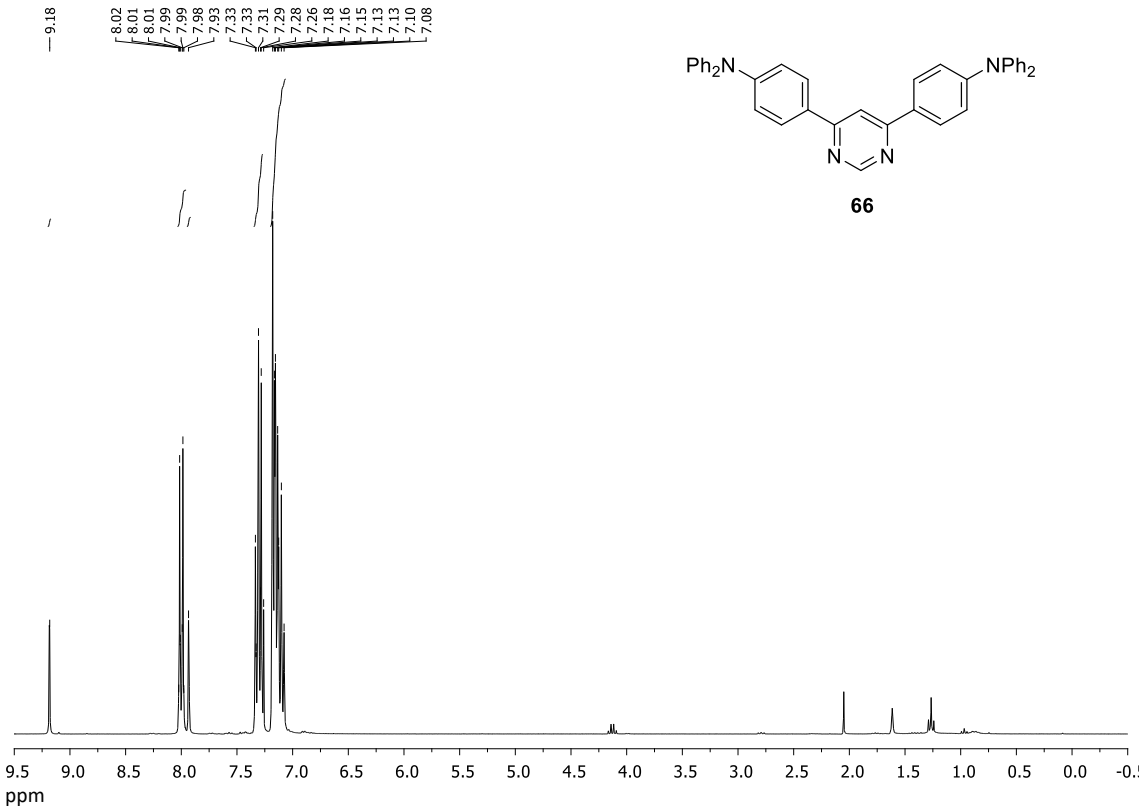

8.89
8.87
8.63
8.60
8.15
8.12
7.90
7.89
7.44
7.43
7.42
7.41
7.35
7.32
7.30
7.30
7.28
7.26
7.19
7.17
7.16
7.15
7.14
7.12
7.10
Ph2N
NC
CN
S
N
N
N
63
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm
165.7
164.1
157.6
154.7
146.8
138.3
137.3
136.9
129.5
125.5
124.2
121.5
113.7
112.8
109.9
79.6
153.3
151.1
150.5
150.1
129.5
128.7
128.6
128.1
125.5
125.3
125.0
153
151
128
126
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

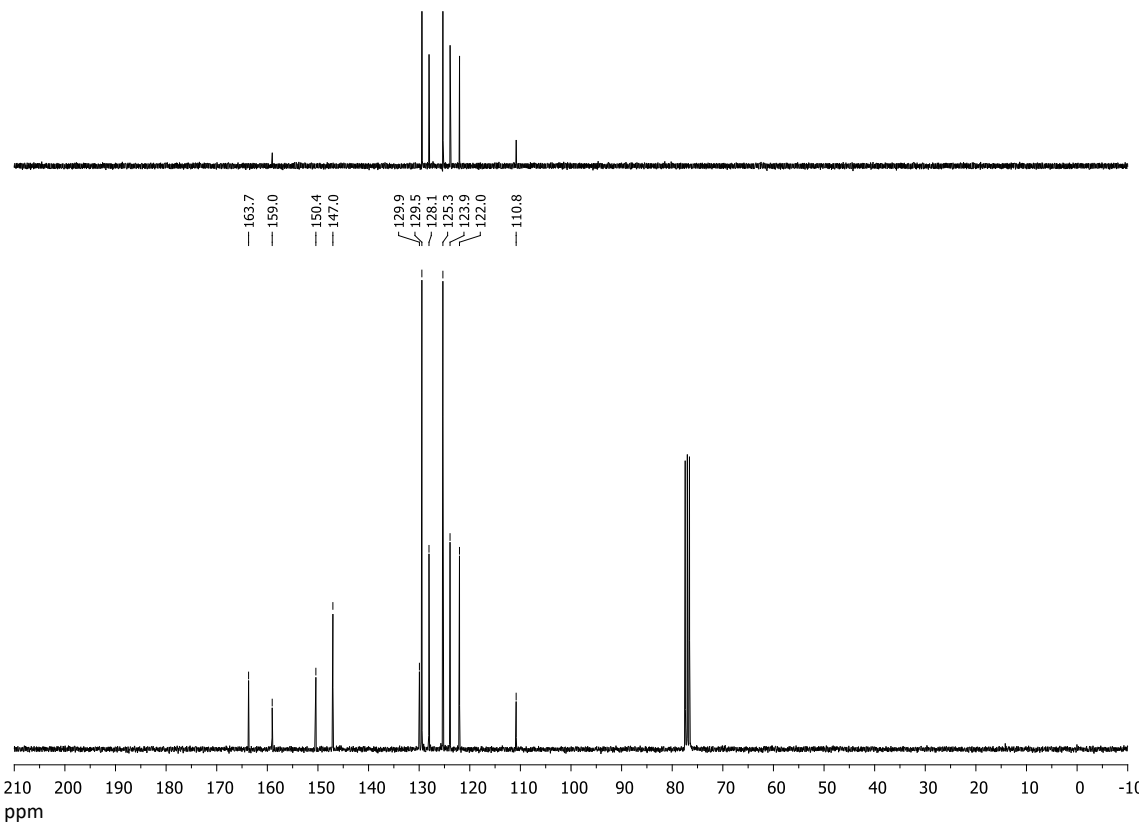

8.90
8.89
8.88
8.88
8.64
8.61
8.28
8.27
8.26
8.25
8.24
8.02
8.01
7.92
7.87
7.86
7.83
7.70
7.68
7.67
7.66
7.64
7.63
7.49
7.47
7.46
7.45
7.44
7.43
7.26
7.08
7.07
7.06
7.05
7.04
7.03
3.90
MeO
NC
CN
S
N
N
N
64
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

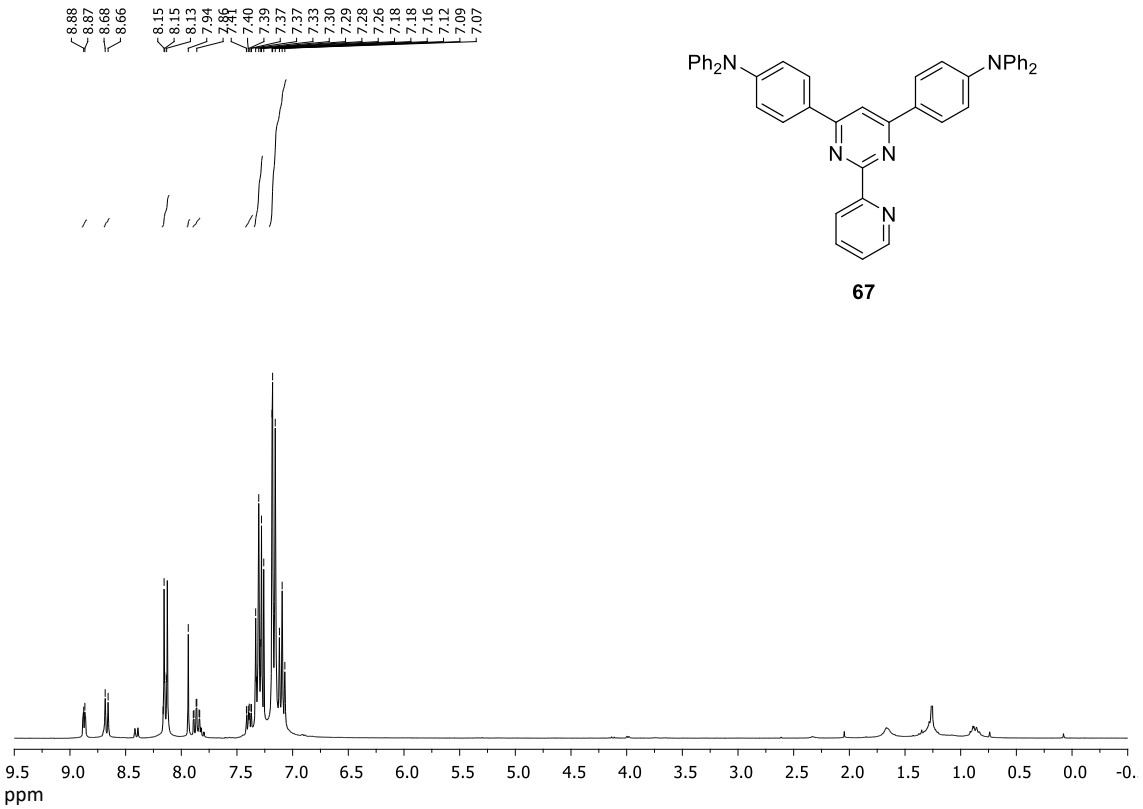

165.7
164.1
162.6
157.7
154.7
153.1
150.5
150.1
138.3
137.3
137.0
129.2
128.1
125.1
113.6
112.8
109.9
79.6
55.5
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

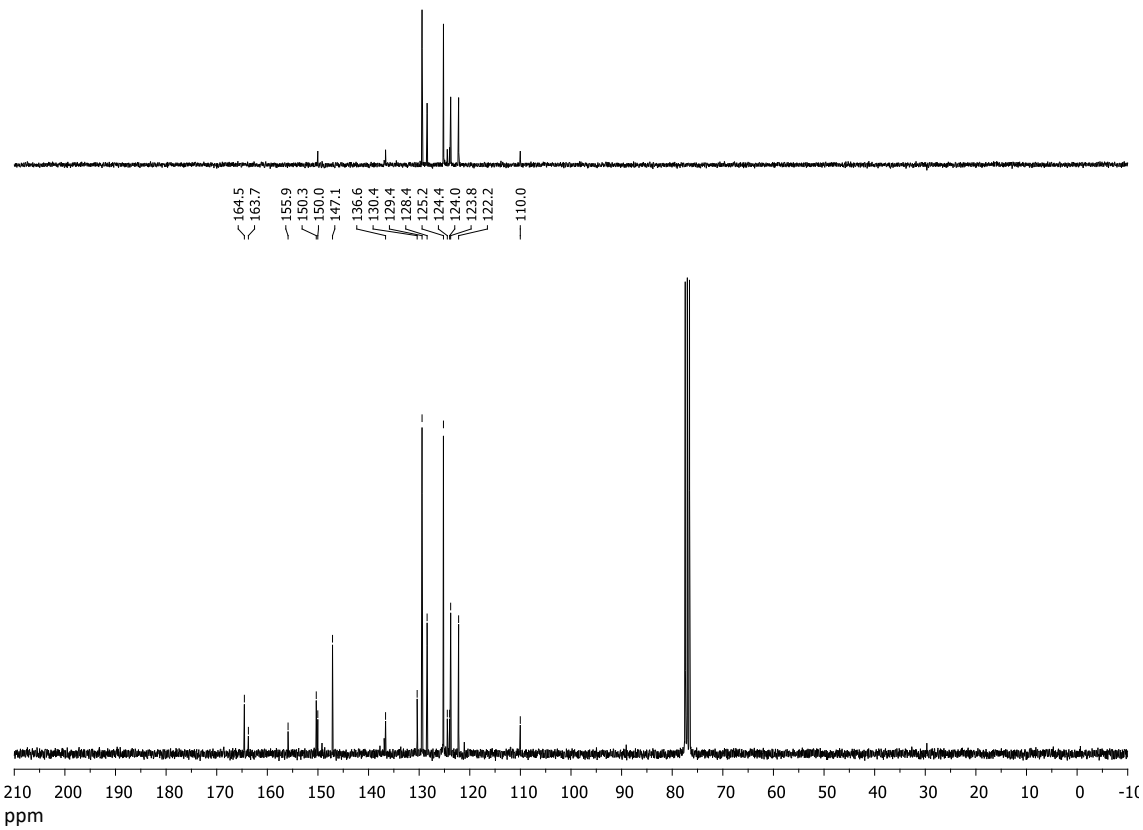

7.98
7.95
7.80
7.34
7.31
7.29
7.26
7.17
7.15
7.12
7.12
7.09
Ph2N
NPh2
N
N
Cl
65
8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

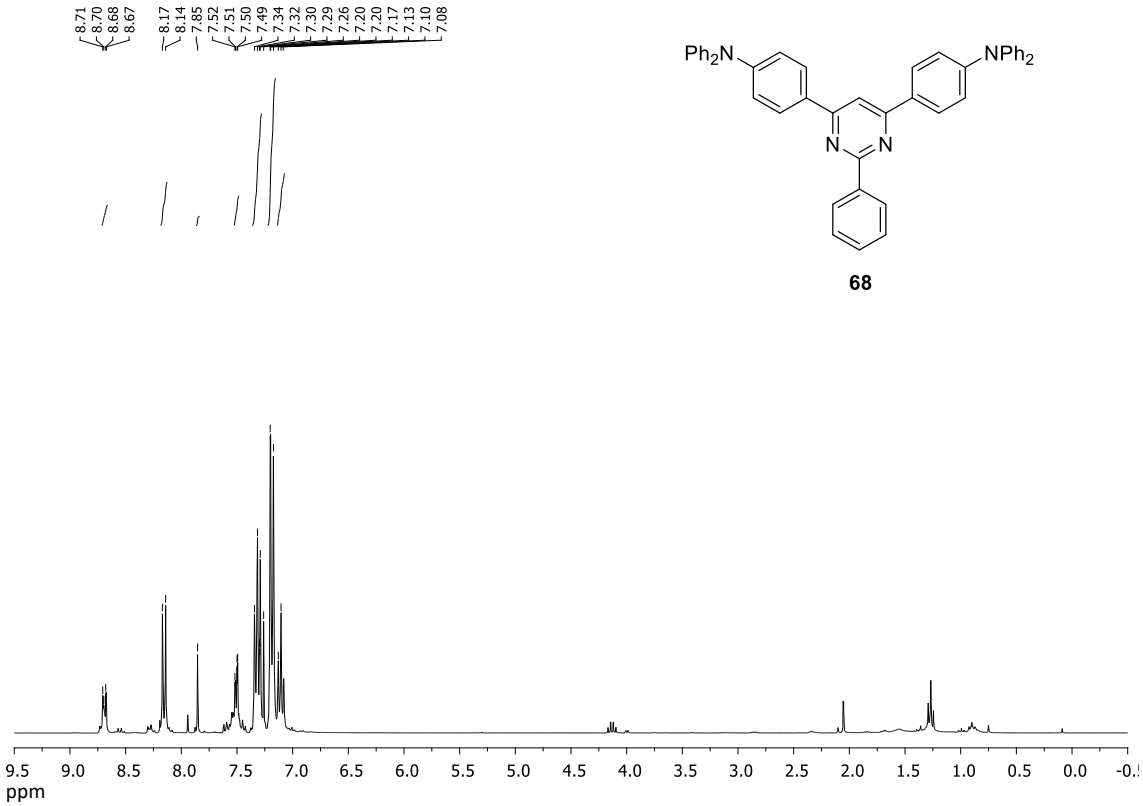

166.5
161.9
151.0
146.8
129.5
128.4
128.3
125.5
124.2
121.5
108.7
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

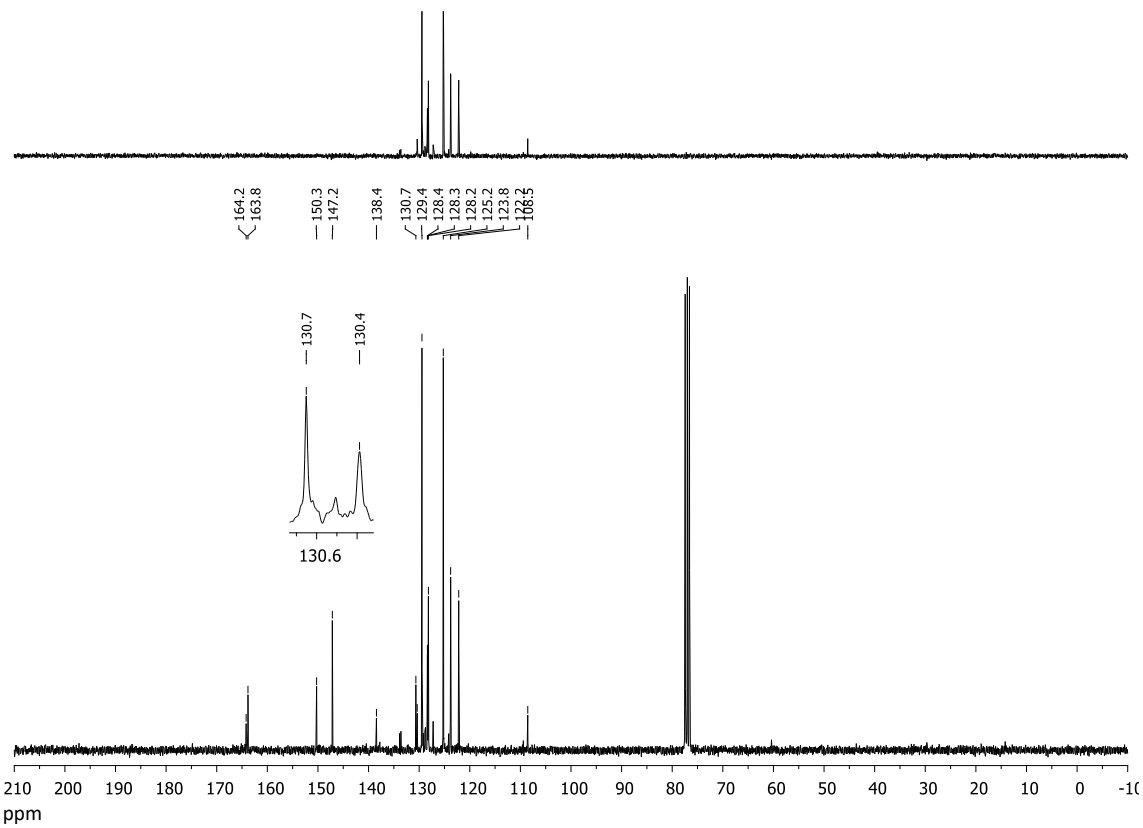

9.18
8.02
8.01
8.01
7.99
7.99
7.98
7.93
7.33
7.33
7.31
7.29
7.28
7.26
7.18
7.16
7.15
7.13
7.13
7.10
7.08
Ph2N
NPh2
N
N
66
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm

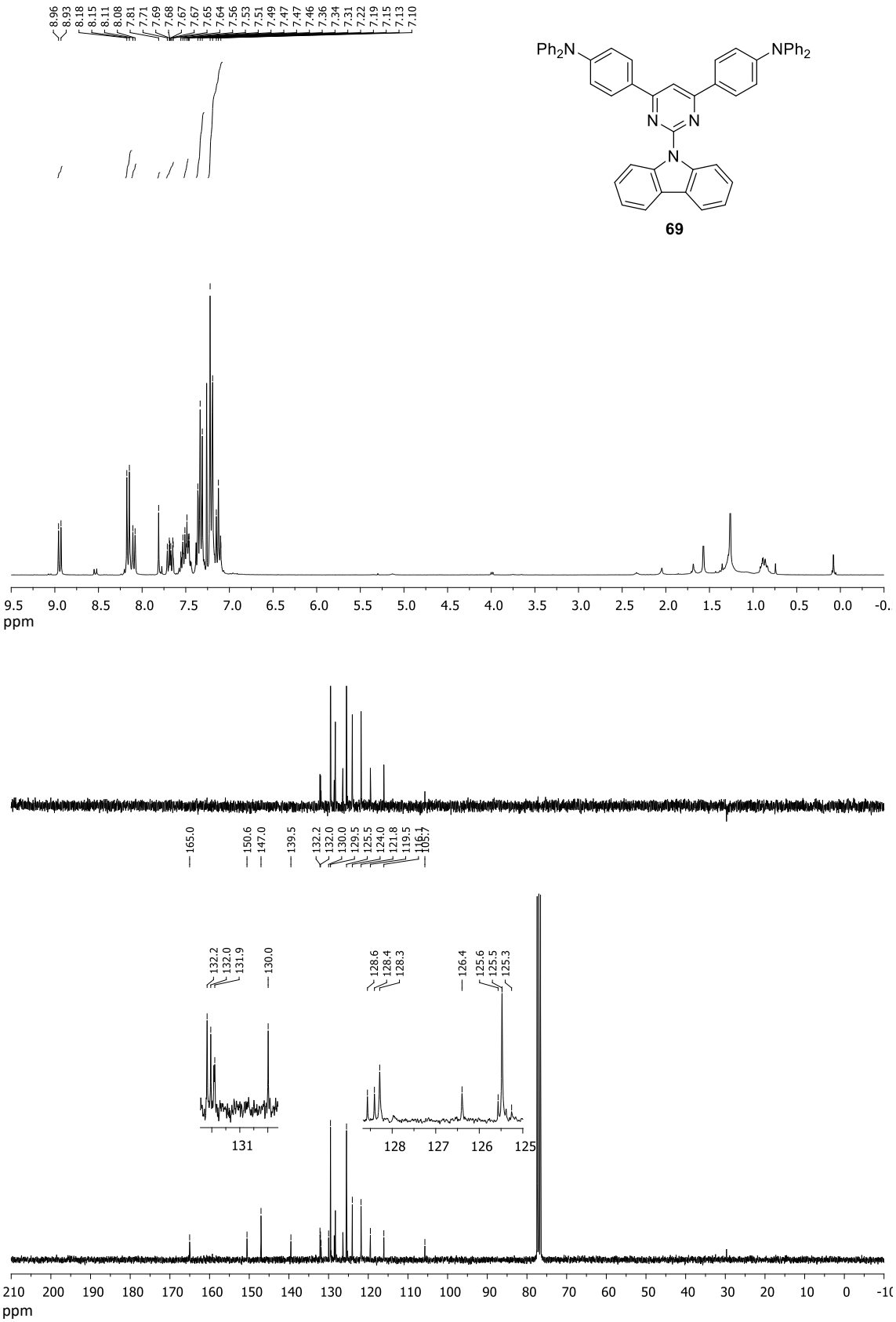

163.7
159.0
150.4
147.0
129.9
129.5
128.1
125.3
123.9
122.0
110.8
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm


8.88
8.87
8.68
8.66
8.15
8.15
8.13
7.94
7.86
7.41
7.40
7.39
7.37
7.37
7.33
7.30
7.29
7.28
7.26
7.18
7.18
7.16
7.12
7.09
7.07
Ph2N
NPh2
N
N
N
67
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm


164.5
163.7
155.9
150.3
150.0
147.1
136.6
130.4
129.4
128.4
125.2
124.4
124.0
123.8
122.2
110.0
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm


8.71
8.70
8.68
8.67
8.17
8.14
7.85
7.52
7.51
7.50
7.49
7.34
7.32
7.30
7.29
7.26
7.20
7.20
7.17
7.13
7.10
7.08
Ph2N
NPh2
N
N
68
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm


164.2
163.8
150.3
147.2
138.4
130.7
129.4
128.4
128.3
128.2
125.2
123.8
130.7
130.4
130.6
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm


8.96
8.93
8.18
8.15
8.11
8.08
7.81
7.71
7.69
7.68
7.67
7.67
7.65
7.64
7.56
7.53
7.51
7.49
7.47
7.47
7.46
7.36
7.34
7.31
7.22
7.19
7.15
7.13
7.10
Ph2N
NPh2
N
N
N
69
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
ppm
165.0
150.6
147.0
139.5
132.2
132.0
130.0
129.5
125.5
124.0
121.8
119.5
132.2
132.0
131.9
130.0
128.6
128.4
128.3
126.4
125.6
125.5
125.3
131
128 127 126 125
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

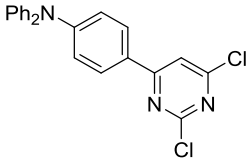
Anexo II

Espectros de absorbancia y emisión.

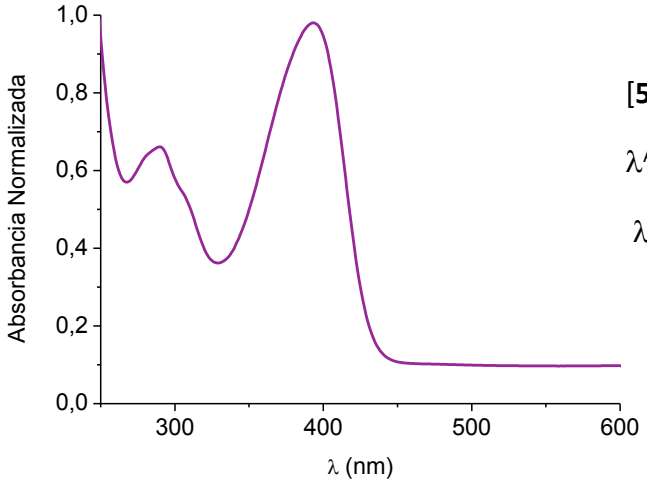
Difracción de Rayos X.

❖ Espectros de absorción UV/Visible y de emisión

a) Compuesto **53**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:

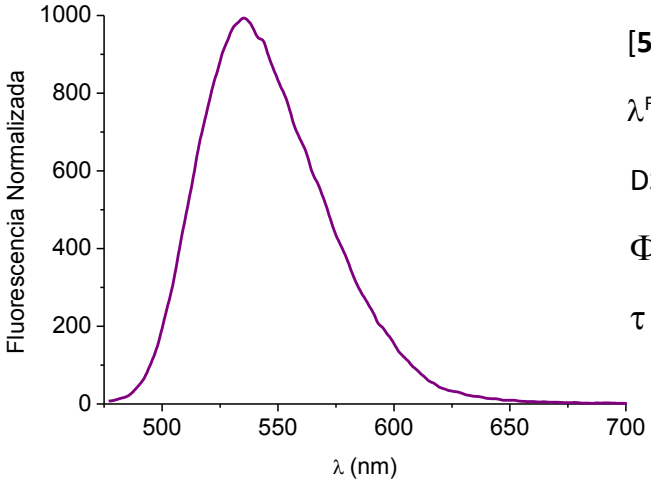


[**53**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$ M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 293 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 5533 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 397 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 18323 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**53**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

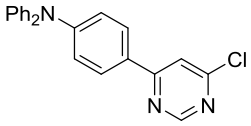
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 535 nm

DS = 141 nm

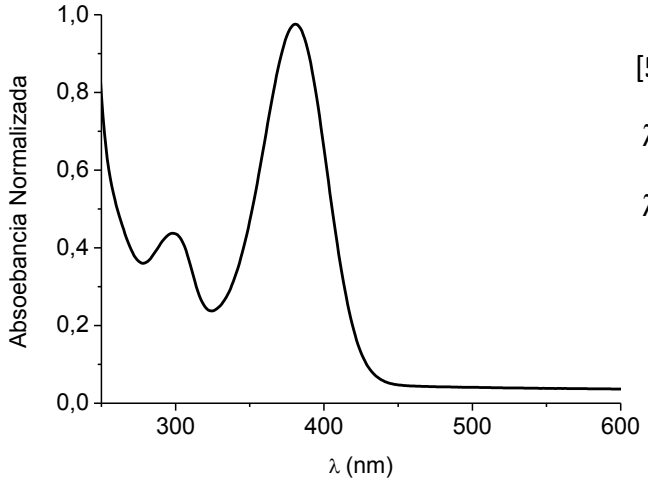
Φ_F = 0.37

τ = 6.45 ns

b) Compuesto **54**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:

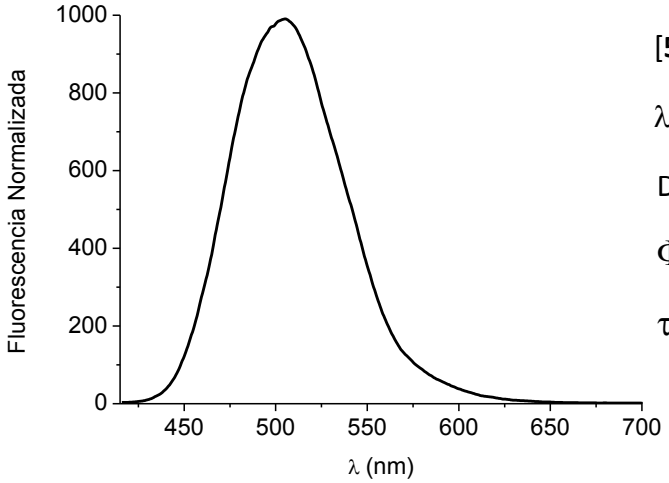


[**54**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$ M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 298 nm ($\varepsilon_{máx}$= 7615 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 381 nm ($\varepsilon_{máx}$= 21198 $M^{-1}cm^{-1}$).

➢ Espectro de emisión:



[**54**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

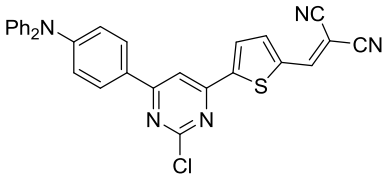
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 505 nm

DS = 128 nm

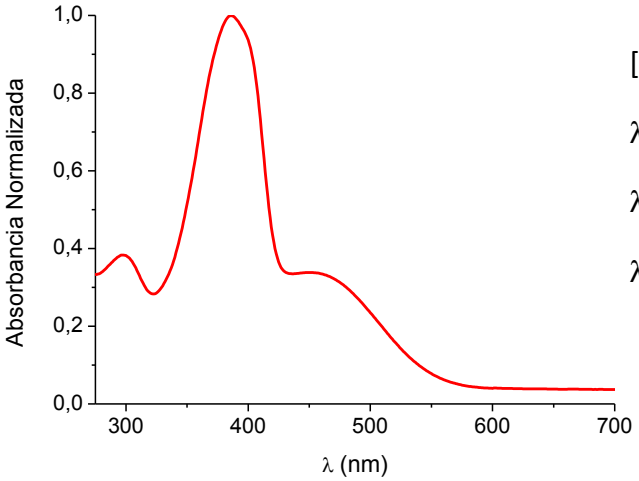
Φ_F = 0.29

τ = 6.10 ns

c) Compuesto **61**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:



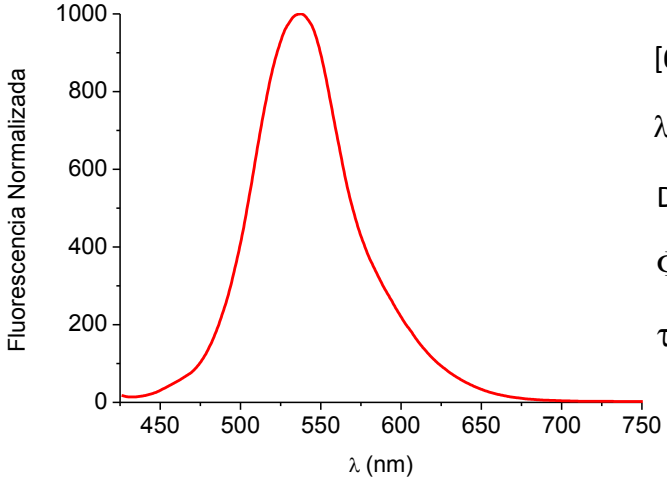
[**61**] = $2.25\cdot10^{-5}$M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 298 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 9346 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 386 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 28250 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 460 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 8485 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**61**] = $2.25\cdot10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

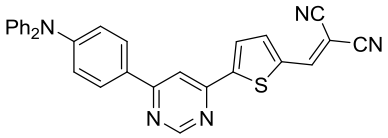
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 545 nm

DS = 159 nm

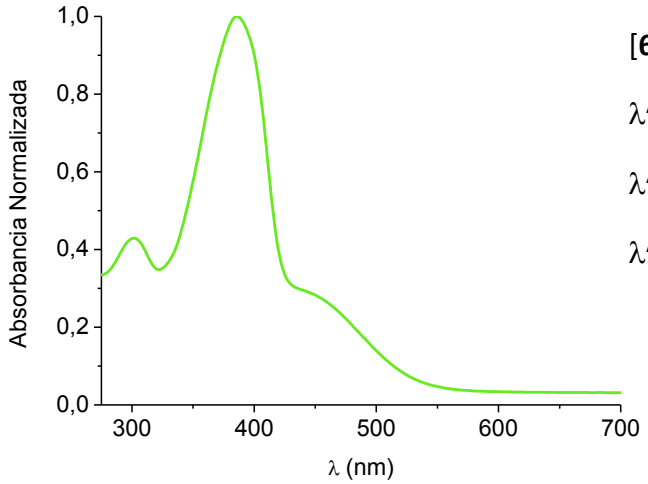
$\Phi_F = 6.0\cdot10^{-3}$

τ = 6.19 ns

d) Compuesto **62**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:



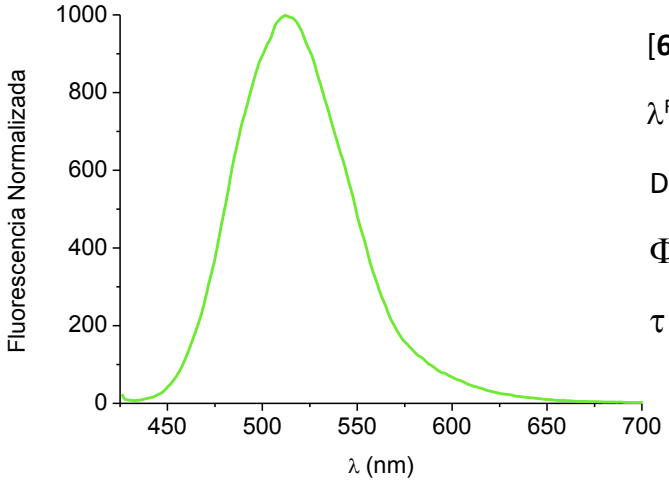
[**62**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$ M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 302 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 8430 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 386 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 23758 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 450 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 5941 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**62**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

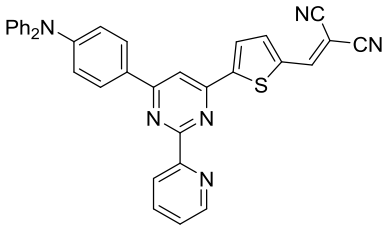
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 510 nm

DS = 124 nm

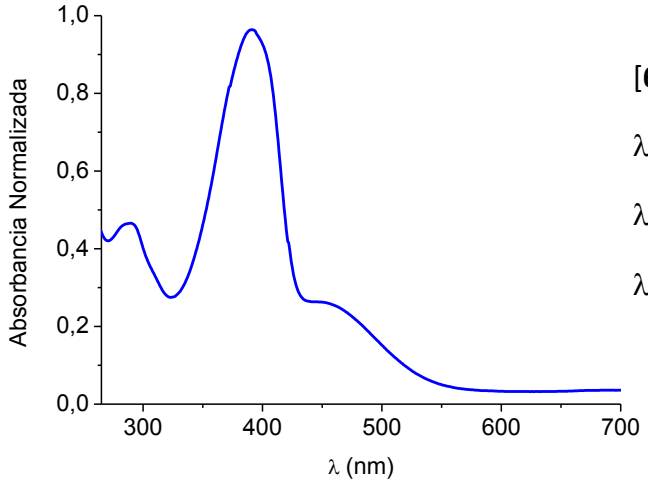
Φ_F = 0.02

τ = 5.49 ns

e) Compuesto **63**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:



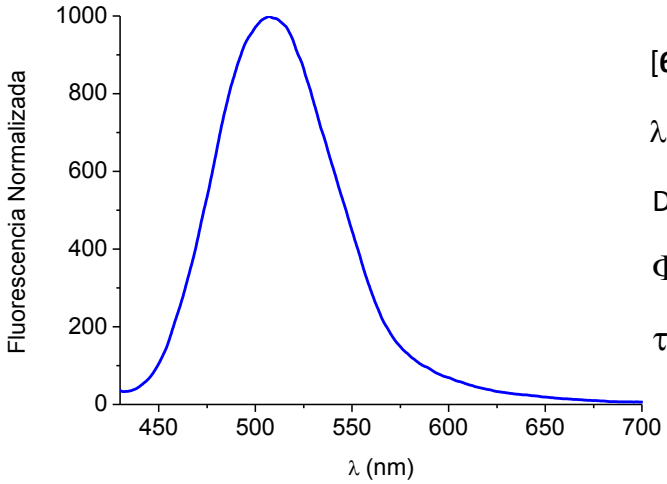
[**63**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$ M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 289 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 17693 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 390 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 40613 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 450 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 9917 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**63**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

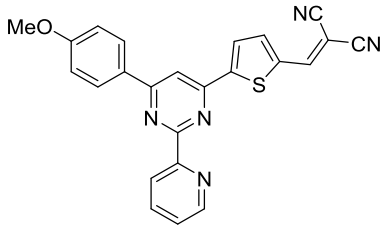
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 507 nm

DS = 117 nm

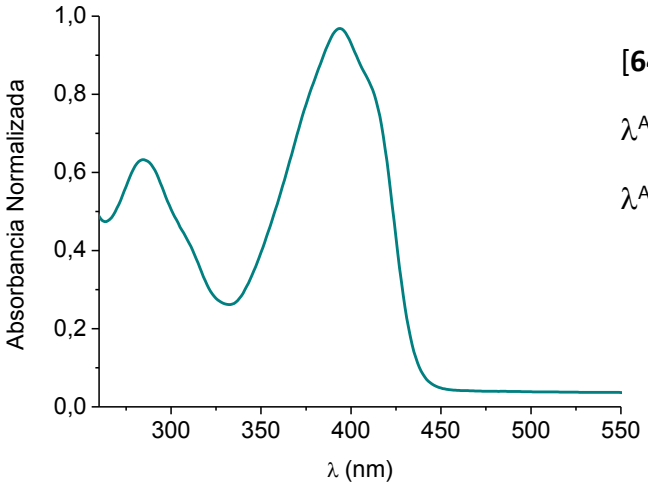
$\Phi_F = 1.0 \cdot 10^{-3}$

τ = 4.96 ns

f) Compuesto **64**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:



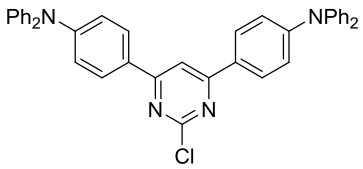
[**64**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 284 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 19997 $M^{-1}cm^{-1}$)

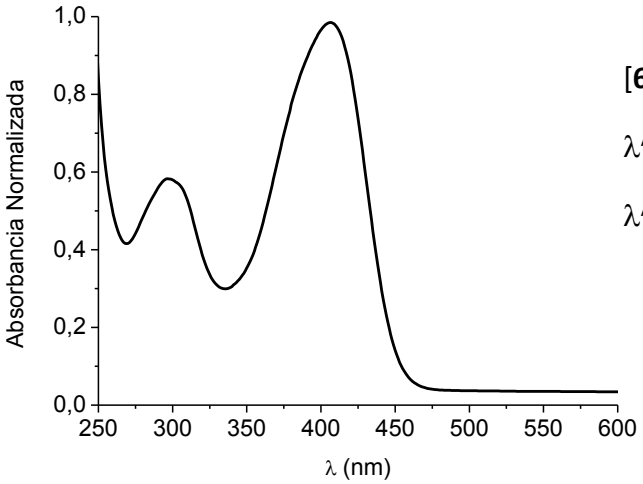
$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 393 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 32711 $M^{-1}cm^{-1}$)

El compuesto **64** no registró espectro de emisión.

g) Compuesto **65**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:

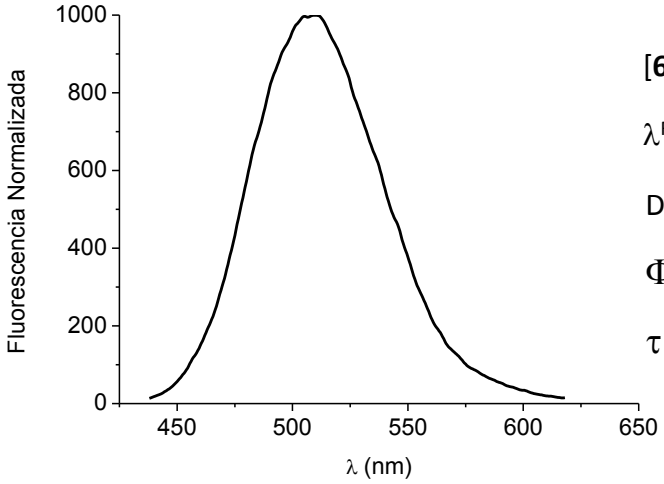


[**65**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 296 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 22246 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 406 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 40101 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**65**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

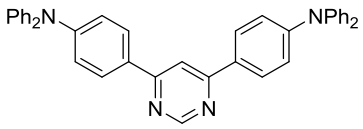
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 510 nm

DS = 104 nm

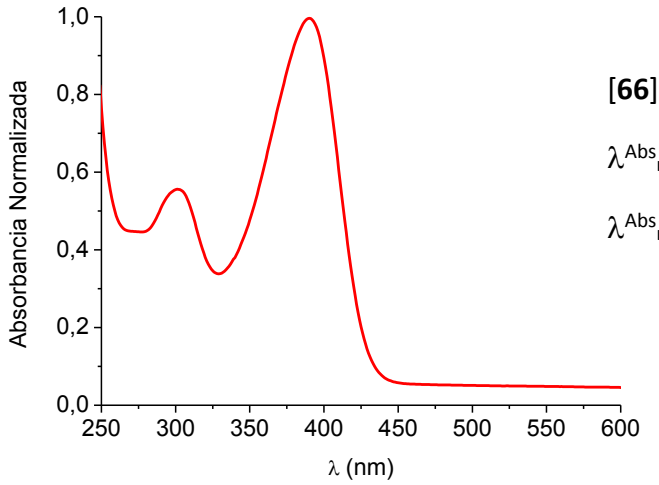
Φ_F = 0.42

τ = 4.17 ns

h) Compuesto **66**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:

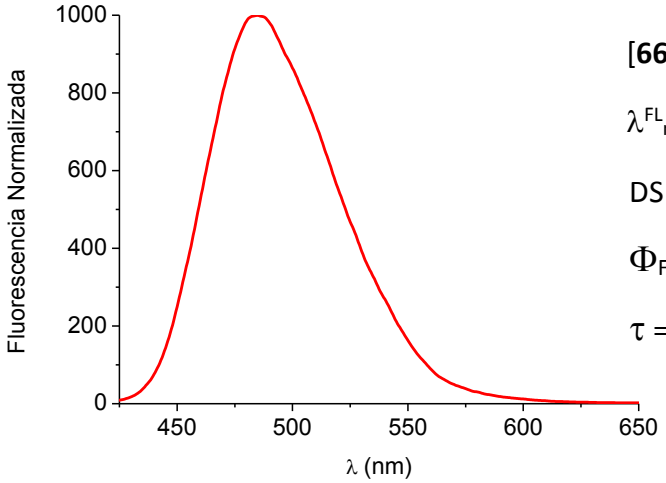


[**66**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 303 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 13463 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 391 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 28562 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**66**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

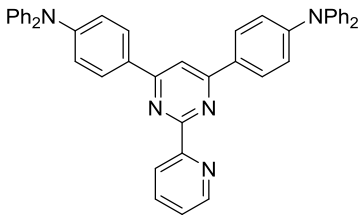
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 487 nm

DS = 96 nm

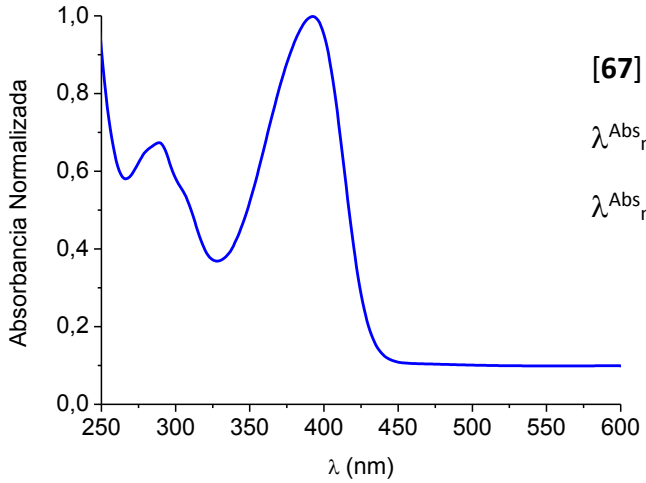
Φ_F = 0.49

τ = 3.79 ns

i) Compuesto **67**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:

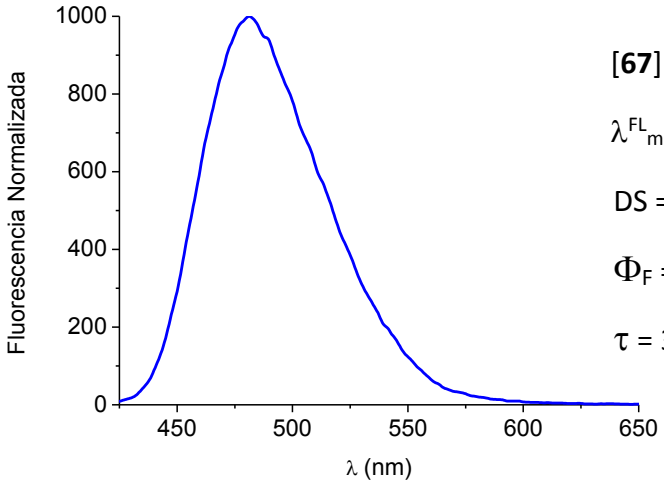


[**67**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 290 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 24250 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 391 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 47541 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**67**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

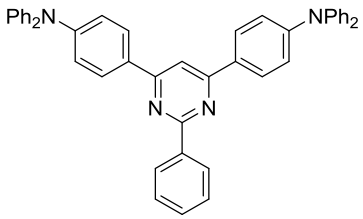
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 481 nm

DS = 90 nm

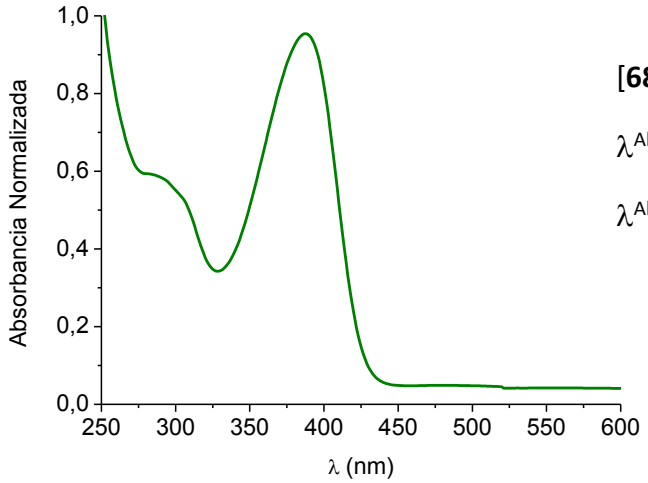
Φ_F = 0.28

τ = 3.67 ns

j) Compuesto **68**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:

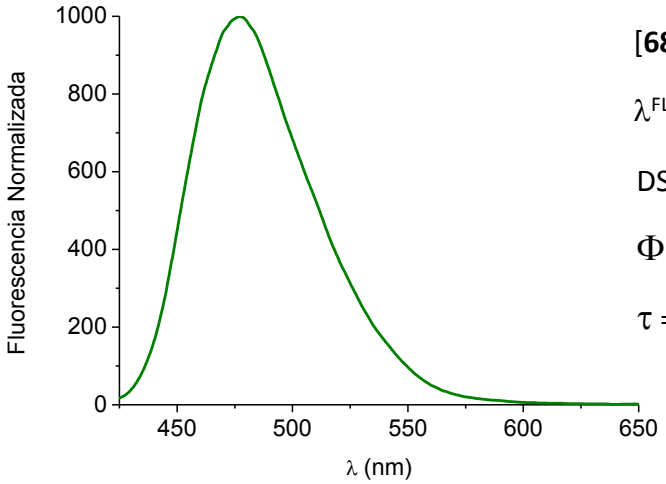


[**68**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 280 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 18217 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 388 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 33105 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**68**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

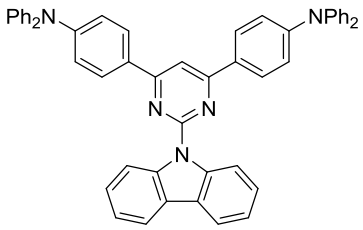
$\lambda^{FL}_{máx}$ = 477 nm

DS = 89 nm

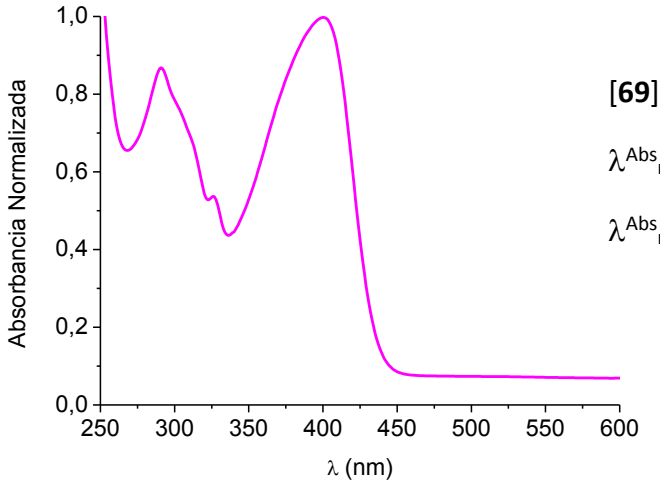
Φ_F = 0.33

τ = 3.82 ns

k) Compuesto **69**.



➢ Espectro de absorción UV/Visible:

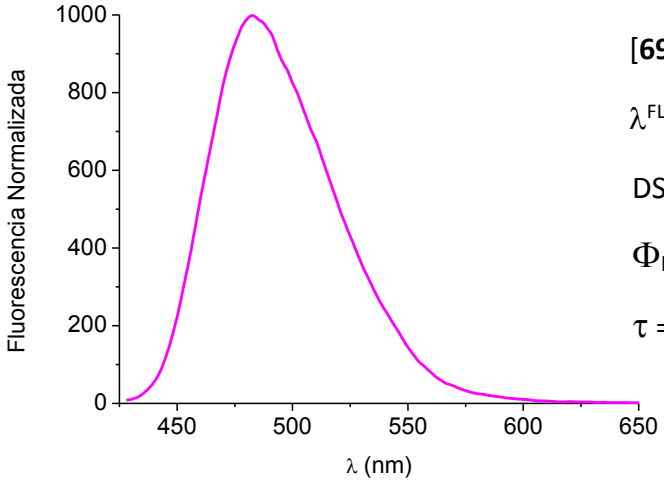


[**69**] = $2.25 \cdot 10^{-5}$M en $CHCl_3$.

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 292 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 19204 $M^{-1}cm^{-1}$)

$\lambda^{Abs}_{máx}$ = 392 nm ($\varepsilon_{máx}$ = 24315 $M^{-1}cm^{-1}$)

➢ Espectro de emisión:



[**69**] = $2.25 \cdot 10^{-6}$ M en $CHCl_3$.

$\lambda^{FL}_{máx}$ = 485 nm

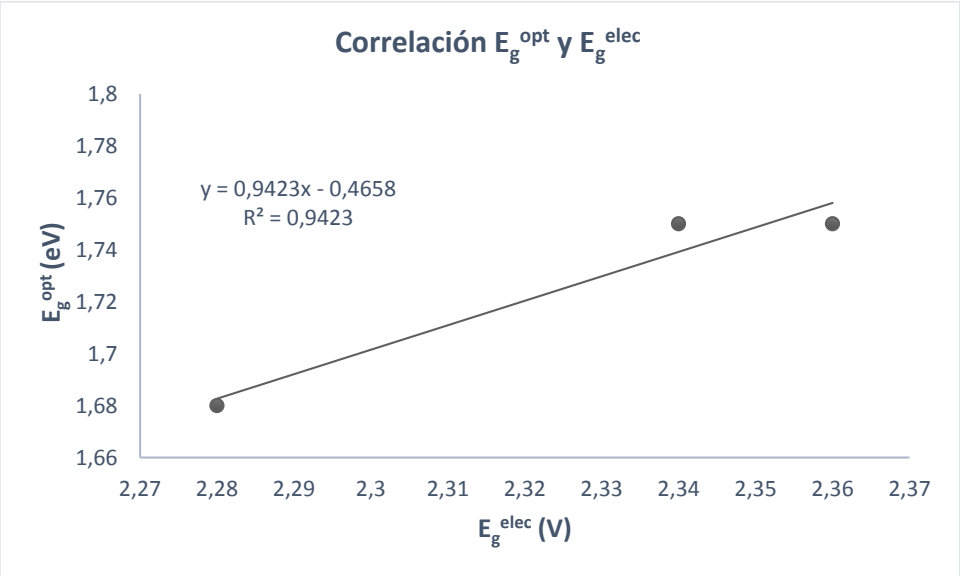
DS = 93 nm

Φ_F = 0.38

τ = 3.86 ns

- **Correlación *band gap* óptico (E_g^{opt}) y *band gap* electrónico (E_g^{elec}) para los compuestos 61–63.**[242]

Correlación lineal entre el *band gap* óptico (E_g^{opt}), determinado a partir de la longitud de onda a la que comienza absorber cada compuesto, y el *band gap* electroquímico (E_g^{elec}).



El valor de R^2 (0,9423) muestra una buena correlación entre E_g^{opt} y E_g^{elec}, lo que sugiere que los orbitales involucrados en ambos *band gaps* son los mismos.

❖ Datos difracción de rayos X del compuesto 64.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **64**.

Identification code	shelx	
Empirical formula	$C_{24}H_{15}N_5OS$	
Formula weight	421.47	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1/n$	
Unit cell dimensions	a = 7.4140(17) Å	α= 90°
	b = 24.894(5) Å	β= 107.126(11)°
	c = 11.304(2) Å	γ = 90°
Volume	1993.9(7) $Å^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.404 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.190 mm^{-1}	
F(000)	872	
Crystal size	0.440 x 0.100 x 0.030 mm^3	
Theta range for data collection	1.636 to 25.132°	
Index ranges	-8<=h<=8, -29<=k<=29, -13<=l<=13	
Reflections collected	14003	
Independent reflections	3370 [R(int) = 0.177]	
Completeness to theta = 25.132°	94.8 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	3370 / 240 / 282	
Goodness-of-fit on F^2	1.026	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.1064, wR2 = 0.2159	
R indices (all data)	R1 = 0.2340, wR2 = 0.2774	
Largest diff. peak and hole	0.497 and -0.636 $e.Å^{-3}$	

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$x 10^3) for **65**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	8488(15)	5732(4)	3469(9)	19(3)
C(2)	7780(19)	5284(5)	2827(10)	16(3)
N(3)	7145(15)	4846(4)	3277(8)	20(3)
C(4)	7287(19)	4869(5)	4511(10)	19(3)
C(5)	8037(19)	5312(5)	5228(10)	22(3)
C(6)	8620(19)	5740(5)	4676(11)	19(3)
C(7)	7680(20)	5262(5)	1483(10)	25(4)
N(8)	7808(18)	5726(4)	931(9)	37(3)
C(9)	7670(20)	5712(5)	-270(11)	38(4)
C(10)	7400(20)	5244(5)	-942(11)	36(4)
C(11)	7290(20)	4771(5)	-380(10)	31(4)
C(12)	7410(19)	4770(5)	863(10)	26(4)
C(13)	6633(19)	4389(4)	5018(10)	17(3)
S(14)	5566(5)	3884(1)	3999(3)	24(1)
C(15)	5325(19)	3491(5)	5215(11)	22(3)
C(16)	6050(20)	3757(5)	6333(11)	27(4)
C(17)	6780(20)	4257(5)	6207(11)	28(4)
C(18)	4607(18)	2959(5)	5123(10)	21(3)
C(19)	4000(20)	2646(5)	4102(11)	26(4)
C(20)	3820(20)	2811(5)	2881(12)	30(4)
N(21)	3668(19)	2948(4)	1873(10)	41(4)
C(22)	3420(20)	2093(6)	4243(11)	29(4)
N(23)	3020(20)	1653(4)	4359(10)	46(4)
C(24)	9430(20)	6240(5)	5355(10)	21(3)
C(25)	9870(19)	6673(5)	4719(10)	22(3)
C(26)	10556(19)	7145(5)	5302(10)	23(3)
C(27)	10830(20)	7200(5)	6566(11)	23(3)
C(28)	10470(20)	6753(4)	7241(11)	28(4)
C(29)	9770(20)	6287(4)	6629(10)	24(4)
O(30)	11396(14)	7651(3)	7231(7)	31(3)
C(31)	11780(20)	8115(4)	6577(11)	38(4)

❖ Datos difracción de rayos X del compuesto 69.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **69**.

Identification code	shelx	
Empirical formula	$C_{52}H_{37}N_5$	
Formula weight	731.86	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	*Pbcn*	
Unit cell dimensions	a = 20.9298(19) Å	α= 90°
	b = 19.076(2) Å	β= 90°
	c = 9.3341(10) Å	γ = 90°
Volume	3726.8(7) $Å^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.304 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.077 mm^{-1}	
F(000)	1536	
Crystal size	0.350 x 0.070 x 0.050 mm^3	
Theta range for data collection	1.444 to 21.964°	
Index ranges	-22<=h<=22, -20<=k<=19, -9<=l<=9	
Reflections collected	22394	
Independent reflections	2537 [R(int) = 0.1901]	
Completeness to theta = 21.964°	99.9 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	22394 / 0 / 260	
Goodness-of-fit on F^2	0.982	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0963, wR2 = 0.2019	
R indices (all data)	R1 = 0.2350, wR2 = 0.2723	
Largest diff. peak and hole	0.274 and -0.359 e.$Å^{-3}$	

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$x 10^3) for **70**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	5000	3231(7)	7500	27(4)
C(2)	4825(5)	2798(6)	6323(15)	27(3)
C(3)	4904(5)	2094(6)	6764(13)	28(3)
C(4)	4768(5)	1562(6)	5769(16)	36(4)
C(5)	4585(5)	1737(7)	4398(15)	35(4)
C(6)	4516(5)	2435(7)	4009(15)	34(4)
C(7)	4637(5)	2980(6)	4964(15)	30(3)
C(8)	5000	3979(8)	7500	27(5)
N(9)	4553(4)	4271(5)	6660(11)	29(3)
C(10)	4552(5)	4986(6)	6680(13)	27(3)
C(11)	5000	5351(8)	7500	25(5)
C(12)	4056(5)	5332(6)	5838(13)	23(3)
C(13)	3697(5)	4976(6)	4819(13)	34(3)
C(14)	3226(5)	5298(6)	4025(14)	35(4)
C(15)	3087(5)	6005(6)	4226(14)	28(3)
C(16)	3450(5)	6373(6)	5236(13)	31(3)
C(17)	3920(5)	6043(6)	6019(13)	28(3)
N(18)	2608(4)	6358(5)	3455(10)	27(3)
C(19)	2665(5)	7101(6)	3275(13)	25(3)
C(20)	3181(5)	7392(6)	2606(14)	34(4)
C(21)	3215(6)	8116(7)	2405(15)	42(4)
C(22)	2731(6)	8539(6)	2890(15)	40(4)
C(23)	2209(6)	8245(7)	3590(14)	37(4)
C(24)	2179(5)	7529(6)	3784(13)	29(3)
C(25)	2064(5)	6021(6)	2868(14)	26(3)
C(26)	1766(5)	5453(5)	3537(14)	30(4)
C(27)	1227(5)	5157(5)	2928(14)	33(4)
C(28)	957(5)	5422(6)	1697(14)	33(4)
C(29)	1246(5)	6002(6)	1046(14)	31(3)
C(30)	1787(5)	6286(5)	1610(14)	27(3)